

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 406**

51 Int. Cl.:
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/527 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09732840 .5**
96 Fecha de presentación: **14.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2279187**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2011**

54 Título: **Derivados espirocíclicos como inhibidores de la histona desacetilasa**

30 Prioridad:
15.04.2008 EP 08154528

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.08.2012

73 Titular/es:
DAC S.r.l.
Via Giovannino De Grassi 11
20123 Milano (MI), IT

72 Inventor/es:
VARASI, Mario;
THALER, Florian;
ABATE, Agnese;
CARENZI, Giacomo;
MINUCCI, Saverio y
MERCURIO, Ciro

74 Agente/Representante:
Ruo, Alessandro

ES 2 386 406 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados espirocíclicos como inhibidores de la histona desacetilasa

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a los inhibidores de las desacetilasas de histona (HDACs, por sus siglas en inglés), a un proceso para su preparación, a las composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a su uso como agentes terapéuticos, en particular para el tratamiento del cáncer.

10 **Antecedentes de la invención**

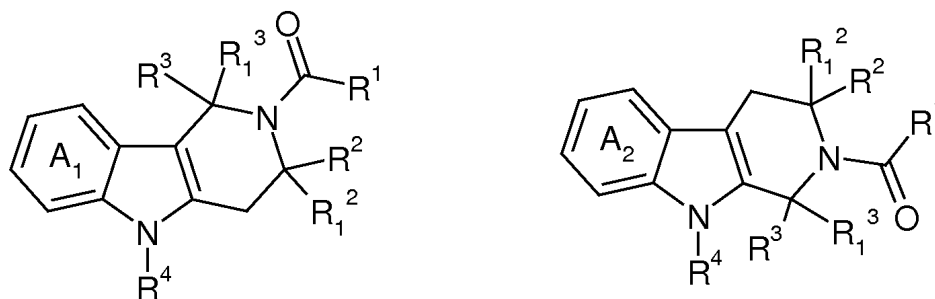
[0002] La acetilación reversible de los grupos α -amino de varios residuos de lisina en las colas de histona N-terminales, actúa como mediador de modificaciones conformacionales importantes en los nucleosomas. Estas modificaciones influyen en el acceso del factor de transcripción al ADN y regulación de la expresión del gen (Davie, J. R. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998, 8, 173-178). Dos clases de enzimas están involucradas en el proceso de acetilación y desacetilación de las histonas: las histona-acetiltransferasas o acetiltransferasas de histona (HAT, por sus siglas en inglés), que catalizan la acetilación de las histonas al actuar como co-activadores transcripcionales, y las desacetilasas de histona (HDAC, por sus siglas en inglés).

[0003] Después de su reclutamiento hacia las regiones promotoras inducidas por represores y co-represores de la transcripción tales como Sin3, SMRT y N-CoR, las desacetilasas de histona inducen la formación de histonas e hipoacetiladas y al final conducen al silenciamiento transcripcional (Wu, J. et al. *Trends Biochem. Sci.* 2000, 25, 619-623). El reclutamiento aberrante de las desacetilasas de histona por proteínas de oncogenes, o la perturbación del equilibrio entre las actividades de las acetiltransferasas de histona y las desacetilasas de histona están implicadas en una serie de patologías, tales como cáncer, trastornos del sistema nervioso central y periférico, infecciones, trastornos inmunitarios, trastornos cardiovasculares, trastornos musculares, fibrosis o psoriasis.

[0004] La siguiente selección (no exhaustiva) de referencias, demuestra la participación de HDACs en diferentes trastornos y el beneficio terapéutico potencial, que puede ser logrado al inhibirlos: Timmermann S. et al. *Cell Mol Life Sci.* 2001 58, 728-736; Huang, L. J. *Cell. Physiol.* 2006, 209, 611-616; Minucci, S. et al. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6, 38-51; Ouaiissi, M. et al. *J Biomed Biotechnol.* 2006, 1-10; Sharma, P. et al. *Schizophr. Res.* 2006, 88, 227-231. Glozak M.A. et al. *Oncogene.* 2007, 26, 5420-5432; Elaut G. et al. *Curr Pharm Des.* 2007, 13, 2584-2620; Balakin K.V. et al. *Anticancer Agents Med Chem.* 2007 7, 576-92; Lee H. B. et al. *Kidney Int. Suppl.* 2007, 106, S61-66; Morrison B.E. et al. *Cell Mol Life Sci.* 2007, 64, 2258-2269 Kazantsev A. G et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2008, 7, 854-868.

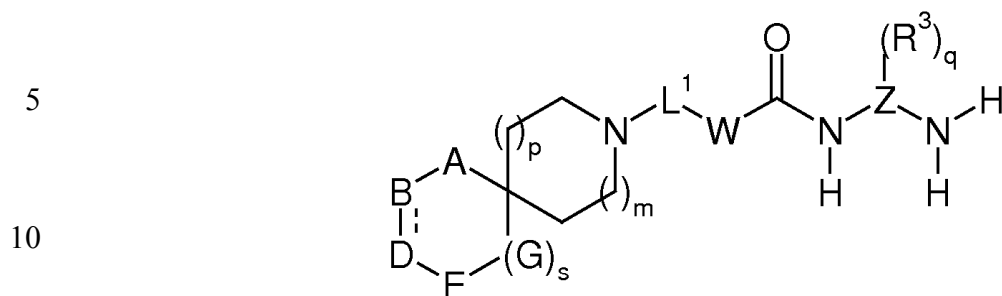
[0005] En años recientes ha existido un esfuerzo considerable para desarrollar inhibidores de las desacetilasas de histona, y se ha encontrado que diversas clases de compuestos tienen actividades potentes y específicas en estudios pre-clínicos. Sus beneficios clínicos, no obstante, están limitados por problemas de toxicidad, propiedades farmacocinéticas pobres, potencia pobre y falta de selectividad (Elaut G. et al. *Curr Pharm Des.* 2007, 13, 2584-2620; Vigushin, D. et al. *Anti-Cancer Drugs* 2002, 13, 1-13).

[0006] La solicitud del PCT WO 2004/113336 (Chroma Therapeutics) describe los derivados de carbolina y betacarbolina como inhibidores de HDAC con la siguiente fórmula general:



en donde los anillos fusionados A₁ y A₂ están opcionalmente sustituidos, R¹ representa un radical de la fórmula -(Alk¹)_n-(X)_m-(Alk²)_p-Z, Z representa un radical de la fórmula -C(=O)NH(OH) o N(OH)C(=O)Y.

[0007] La solicitud del PCT WO 2007/061880 (Merck) describe los compuestos espirocíclicos como inhibidores de HDAC con la siguiente fórmula general:

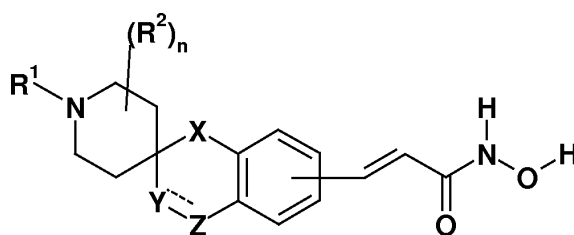


15 en donde A, B y D son independientemente seleccionados de CR¹₂, NR^{1a}, C(O) y O; E se selecciona de un enlace, CR¹₂, NR^{1a}, C(O) y O; en donde al menos uno de A, B, D ó E es CR¹₂; G es CR¹₂; R se selecciona de NH₂ y OH; W y Z son arilo o heteroarilo.

20 **[0008]** Los presentes inventores han encontrado ahora que ciertos derivados espirocíclicos sustituidos son inhibidores altamente potentes de las enzimas HDAC.

Breve descripción de la invención

25 **[0009]** De acuerdo a la presente invención, se proporcionan los compuestos, dotados con una potente actividad inhibitoria de HDAC, de la fórmula general (I)



(I)

en donde:

- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- la línea discontinua es un enlace adicional opcional;
 - n es cero o un número entero de 1 a 4;
 - R¹ es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo o heteroarilo; (CO)R³; (SO₂)R⁴; cicloalquilo; arilo; o heteroarilo;
 - R² es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; heteroarilo; o (CO)R⁵;
 - X es CH₂; oxígeno o NR⁶;
 - Y es un enlace; CHR⁷ o NR⁸;
 - Z es oxígeno; CR⁹R¹⁰ o C=R¹¹;
 - R³ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; heteroarilo; O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo; O-arilo; o NR¹²R¹³;
 - R⁴ es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; o heteroarilo;
 - R⁵ es OH; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o NR¹⁴R¹⁵;
 - R⁶ es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo;
 - R⁷ es hidrógeno; o está ausente, cuando el enlace adicional está presente;
 - R⁸ es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo;
 - R⁹ es hidrógeno; o está ausente, cuando el enlace adicional está presente;
 - R¹⁰ es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; acilamino de 1 a 6 átomos de carbono;
 - R¹¹ es oxígeno; azufre o NOR¹⁶;
 - R¹² es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; o heteroarilo;
 - R¹³ es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo; heteroarilo o

- R¹² y R¹³** junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 9 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados de **NR¹⁷**, oxígeno o azufre;
- 5 **R¹⁴, R¹⁵** son, independientemente, hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo o heteroarilo; o **R¹⁴** y **R¹⁵** junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 9 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados de **NR¹⁸**, oxígeno o azufre;
- 10 **R¹⁶** es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo;
- R¹⁷, R¹⁸** son, independientemente, hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; heteroarilo; (CO)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; (CO)-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo; (CO)-O-arilo; (CO)-**NR¹⁹NR²⁰**; (SO₂)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; (SO₂)-arilo; o (SO₂)-heteroarilo;
- 15 **R¹⁹** es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; o heteroarilo;
- R²⁰** es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que cuando el enlace adicional esté presente entonces **Y** y **Z** son CH.
- 20

Descripción Detallada de la Invención

25 **[0010]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, "arilo" representa un sistema de anillo aromático mono o bicíclico de, respectivamente, 6, 9 ó 10 átomos, tal como benceno, indeno y naftaleno, e incluye también indano y tetrahidronaftaleno.

30 **[0011]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, "heteroarilo" representa un sistema de anillo heteroaromático, mono o bicíclico de, respectivamente, 5 a 10 miembros, el cual contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

35 **[0012]** Los ejemplos de los heteroarilos incluyen, pero no están limitados a: pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, benzofuranilo, y benzopirranilo.

40 **[0013]** El arilo y el heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo.

45 **[0014]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico, saturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

50 **[0015]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, que consiste únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno, que tienen de uno a seis átomos de carbono. El grupo "alquilo de 1 a 6 átomos de carbono" es preferentemente un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente un grupo alquilo de 1 a 2 átomos de carbono

55 **[0016]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, en donde el alquilo es como se define en la presente. El grupo "alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" es preferentemente un grupo alcoxi lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente un grupo alcoxi de 1 a 2 átomos de carbono.

60 **[0017]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un radical de cadena hidrocarburo lineal o ramificada que está sustituido con uno más átomos de halógeno y que tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo "haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono" es preferentemente un grupo haloalquilo lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente un grupo haloalquilo de 1 a 2 átomos de carbono, que es en particular CF₃.

65 **[0018]** De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un haloalquilo-O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, en donde el haloalquilo es como se define en la presente. El grupo "haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" es preferentemente un grupo haloalcoxi de 1 a 2 átomos de carbono lineal o ramificado, más preferentemente un grupo haloalcoxi de 1 a 2 átomos de carbono, que es en particular OCF₃, OCHF₂ o OCH₂F.

[0019] De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "acilamino de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un -NH-C(O)-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es como se define en la presente

5 [0020] De acuerdo a la descripción y a las reivindicaciones, el término "alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono" se refiere a un grupo -NH-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) lineal o ramificado, en donde el alquilo de 1 a 6 átomos de carbono es como se definió en la presente.

10 [0021] Halógenos" son preferentemente flúor, cromo o bromo, siendo en particular flúor o cloro.

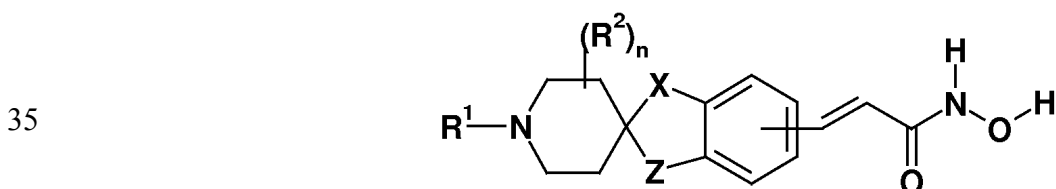
[0022] Cuando en la fórmula (I) n es 2, 3 ó 4, se proporciona que los grupos R₂ enlazados al anillo de piperidina pueden ser iguales o diferentes uno del otro.

15 [0023] Las "sales farmacéuticamente aceptables" comprenden las sales no tóxicas convencionales obtenidas mediante salificación con ácidos inorgánicos (por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico o fosfórico), o con ácidos orgánicos (por ejemplo, los ácidos acético, propiónico, succínico, benzoico, cinámico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, meleico, malónico, fumárico, tartárico, cítrico, p-toluensulfónico o metansulfónico).

20 [0024] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en las formas no solvatadas tanto como en la forma solvatada con los solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

25 [0025] Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como estereoisómeros simples, como racematos y como mezclas de los diastereoisómeros. Los compuestos pueden existir también como isómeros geométricos. Todos los isómeros geométricos tales, los estereoisómeros simples, racematos y mezclas de los mismos, están destinados a estar dentro del alcance de la invención.

30 [0026] Como se definió anteriormente, el enlace adicional definido por la línea discontinua en la fórmula (I) es opcional, por ejemplo, éste puede estar presente o ausente; sin embargo, su presencia es subordinada respecto a las valencias de los átomos involucrados en el enlace adicional: de este modo, por ejemplo, para respetar la valencia del espiro-carbono, cuando Y es un enlace, el enlace adicional no puede estar presente. En este caso, la fórmula (I) es representada como sigue, donde R¹, R², n, X y Z son como se definieron anteriormente.



[0027] Por razones similares, cuando el enlace adicional está presente, Y no puede ser un enlace, ni Z puede ser oxígeno.

40 [0028] Un sub-grupo preferido de compuestos es aquel definido por la estructura de la fórmula (I) como se definió anteriormente en la breve descripción, en donde:

la línea discontinua es un enlace adicional opcional;

- 45
- n es cero ó 1;
 - R¹ es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo con un heteroarilo de 5 a 10 miembros; cicloalquilo; (CO)R³; (SO₂)R⁴; fenilo; o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde los heteroarilos contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;
 - 50 R² es fenilo o (CO)NR¹⁴R¹⁵;
 - X es oxígeno o NR⁶;
 - Y es un enlace; CHR⁷ o NR⁸;
 - Z es oxígeno; CR⁹R¹⁰ o C=R¹¹;
 - 55 R³ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo; fenilo; O-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono); o NR¹²R¹³;
 - R⁴ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo;
 - R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 - R⁷ cuando está presente, es hidrógeno;
 - R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo;
 - 60 R⁹ cuando está presente, es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno, o hidroxilo o acilamino de 1 a 4 átomos de carbono;
 R^{11} es oxígeno o NOR^{16} ;
 R^{12} es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo; o fenilo;
 R^{13} es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo;
 R^{14}, R^{15} son, independientemente, hidrógeno o fenilo;
 R^{16} es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También para este sub-grupo de compuestos, cuando está presente el enlace adicional, entonces **Y** y **Z** son CH.

[0029] Los ejemplos de compuestos específicos que pertenecen a la fórmula (I) son los siguientes:

(E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-benciloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-metiloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1H)-quinazolin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(3-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(4-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-metoxi-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-cloro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(3-cloro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(4-cloro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(piridin-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(piridin-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-fenilsulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(3-fenilpropil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-etilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

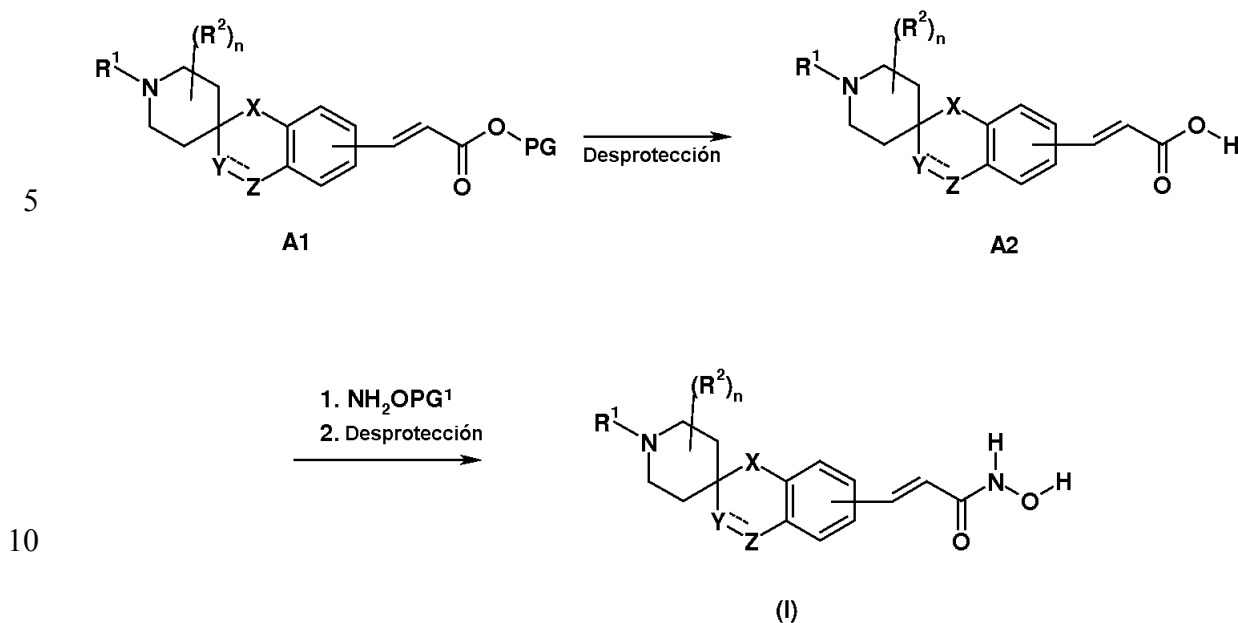
- (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 5 (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(4-metilamino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 10 (E)-3-{1'-(1-metil-1H-indol-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(quinolin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(quinolin-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(bifenil-2-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-etil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 15 (E)-3-{1'-isopropil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-ciclopentil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 20 (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 25 (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 30 (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 35 (E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazolil-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-etil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 40 (E)-3-{2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-benzoil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 45 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 50 (E)-3-{1'-benzoil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida.

55 **[0030]** Los compuestos de acuerdo a la presente invención pueden ser preparados, por ejemplo, como se muestra en los esquemas de reacción siguientes y de acuerdo a los pasos de reacción especificados como sigue, o particularmente, de una manera como se describe por medio de ejemplo en los siguientes ejemplos, o análogamente o de manera similar a éstos, utilizando estrategias de síntesis y procedimientos de preparación conocidos para las personas expertas en la materia.

60 **[0031]** Los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Z** es C=NOR¹⁶, con R¹⁶ como se definió anteriormente, pueden ser preparados mediante el tratamiento de los compuestos de la fórmula (I), en donde **Z** es C=O con HNO R¹⁶, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina) en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol o DMF). La reacción puede ser llevada a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente.

65 **[0032]** Los compuestos de la fórmula general (I), en donde **Z** es diferente de C=NO R¹⁶, con R¹⁶ como se definió anteriormente, puede ser preparado de acuerdo al **Esquema de Reacción A**:

Esquema de Reacción A



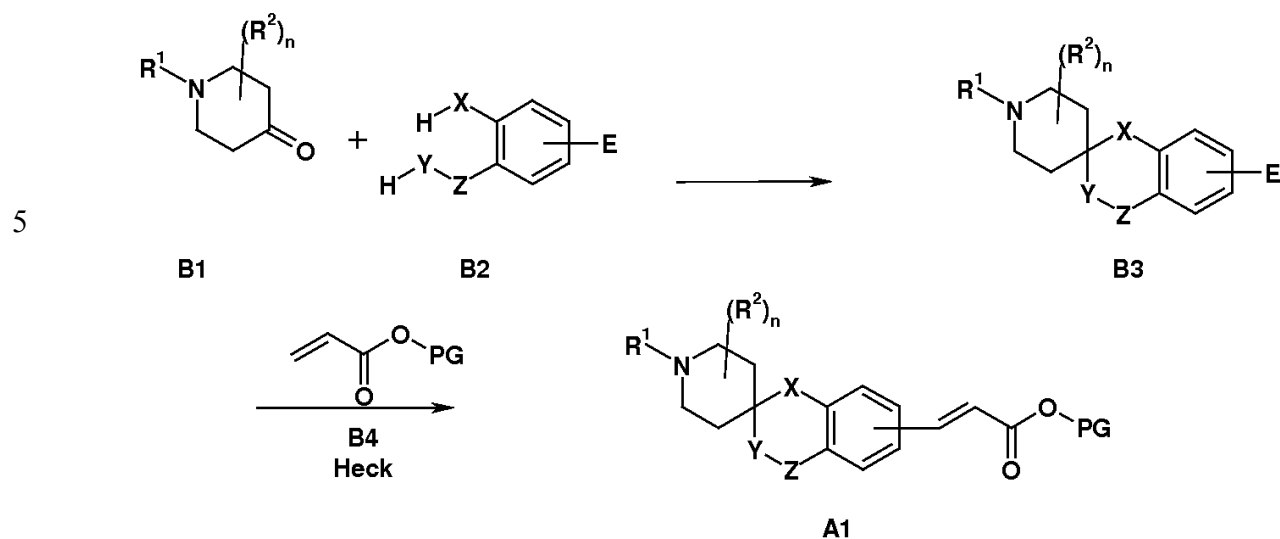
en donde n , R^1 , R^2 , X , e Y , son como se definieron anteriormente en la fórmula (I), Z es como se definió anteriormente con la exclusión de $C=NOR^{16}$, PG y PG^1 son grupos protectores elegidos entre aquellos conocidos en la técnica, por ejemplo metilo, ter-butilo, etc., para PG y O-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo), etc., para PG^1 .

[0033] Un compuesto de la fórmula **A1** puede ser desprotegido en un compuesto de la fórmula **A2** de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento del derivado de éster ter-butílico con TFA (ácido trifluoroacético) en un solvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ hasta la temperatura ambiente o mediante tratamiento de un éster metílico con hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un solvente adecuado, por ejemplo metanol o una mezcla de metanol/agua a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ hasta el punto de ebullición del solvente.

[0034] La reacción de un compuesto de la fórmula **A2** con la hidroxilamina protegida NH_2OPG^1 , se puede llevar a cabo con los agentes de condensación tales como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), opcionalmente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o di-isopropiletilamina) en un solvente adecuado (por ejemplo, tetrahydrofurano, diclorometano o DMF). En general, un activador de la reacción en condensación, tal como HOBT (1-hidroxibenzotriazol) u HOAT (1-hidroxi-7-aza-benzotriazol), puede ser agregado a la mezcla de reacción. La reacción puede ser llevada a cabo a temperatura ambiente por un periodo que dura entre aproximadamente 2 y 12 horas. La desprotección de la hidroxilamina, en el caso del tetrahidropiraniolo, puede ser llevada a cabo mediante métodos conocidos, por ejemplo utilizando ácido clorhídrico en solventes apróticos (tal como THF, éter dietílico o dioxano).

[0035] Los compuestos de la fórmula **A1** pueden ser preparados mediante métodos sintéticos y reacciones químicas bien conocidos per se en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula **A1** en donde X es oxígeno o NR^6 , Y es CHR^7 o NR^8 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, y Z es $C=O$ o $C=S$, pueden ser preparados de acuerdo al Esquema de Reacción B:

Esquema de Reacción B

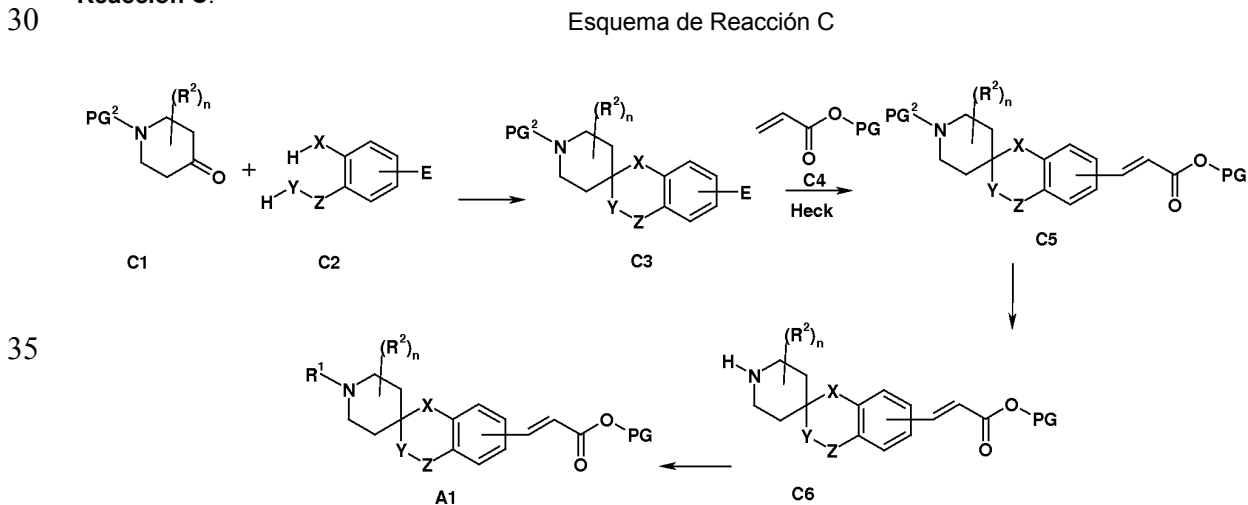


en donde n , R^1 , R^2 , y PG son como se definieron anteriormente y X es oxígeno o un grupo amino, Y es CHR^7 o NR^8 , en donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, Z es $C=O$ o $C=S$, H es hidrógeno, y E es bromo o yodo.

15 **[0036]** Los compuestos de la fórmula **B1** y **B2** son compuestos conocidos o pueden ser preparados mediante métodos conocidos. La reacción entre un compuesto de la fórmula **B1** y **B2** puede ser llevada a cabo en presencia de una base (por ejemplo, pirrolidina) en un solvente apropiado (por ejemplo, metanol) a una temperatura en el intervalo de $0^\circ C$ hasta el punto de ebullición del solvente.

20 **[0037]** La reacción de un compuesto de la fórmula **B3** con el acroléster **B4** protegido se puede llevar a cabo de acuerdo a la reacción de Heck. Las condiciones de reacción son descritas por ejemplo en el libro por Larhed y Hallberg (Larhed, M.; Hallberg, A. "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Negishi, E., Ed.; Wiley-Interscience, 2002). La reacción puede ser llevada a cabo en un solvente orgánico adecuado (por ejemplo, DMF) en presencia de sales de paladio (por ejemplo, acetato de paladio), bases orgánicas o inorgánicas (por ejemplo, trietilamina, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano, carbonato de sodio o de potasio) y derivados del ligando fosfina, tal como trifenilfosfina, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente.

25 **[0038]** Alternativamente, los compuestos de la fórmula **A1**, en donde X es oxígeno o NR^6 , Y es CHR^7 o NR^8 , R^6 , R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, y Z es $C=O$ o $C=S$, pueden ser preparados de acuerdo a **Esquema de Reacción C**:

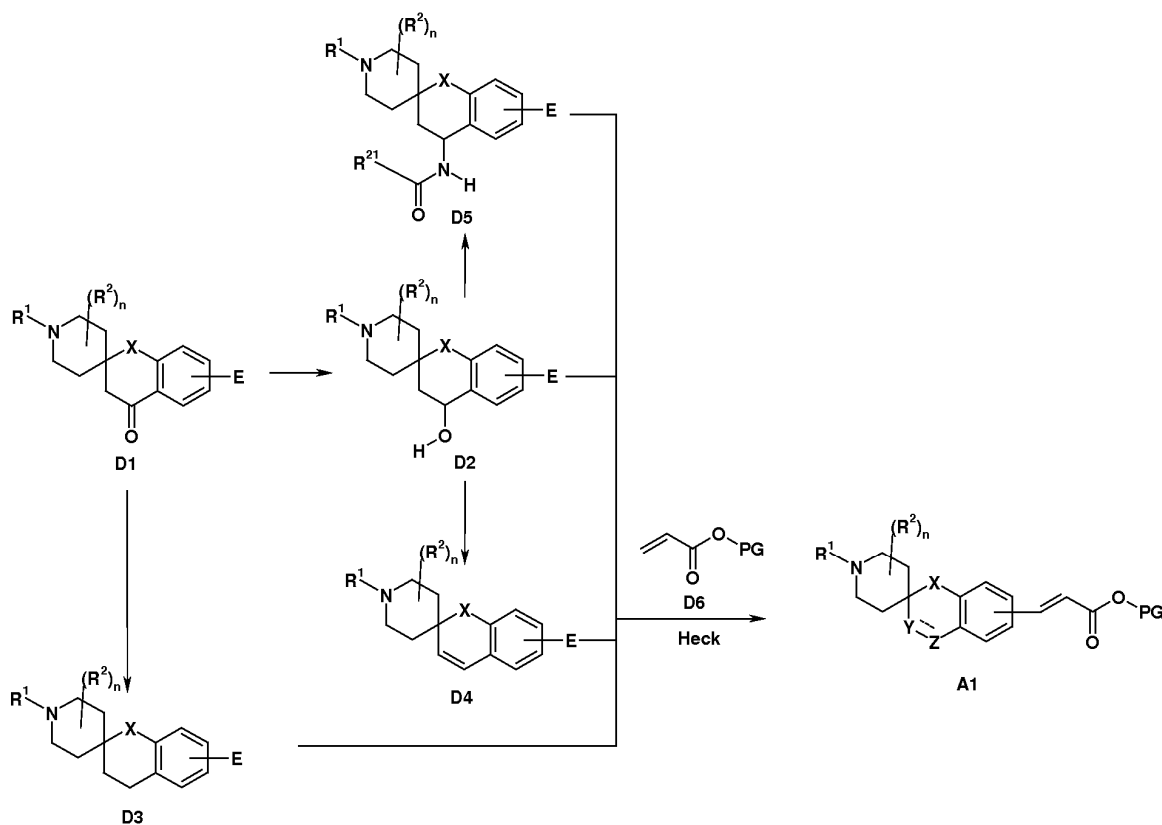


40 en donde n , R^1 , R^2 , E y PG son como se definieron anteriormente y X es oxígeno o un grupo amino, Y es CHR^7 o NR^8 , en donde R^7 y R^8 son como se definieron anteriormente, Z es $C=O$ o $C=S$, H es hidrógeno, y PG^2 es un grupo protector elegido entre aquellos conocidos en la técnica, por ejemplo carboxibencilo, ter-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, etc.

[0039] Los compuestos de la fórmula **C1** y **C2** son compuestos conocidos o pueden ser preparados mediante métodos conocidos. La reacción entre un compuesto de la fórmula **C1** y un compuesto de la fórmula **C2** puede ser llevada a cabo a las mismas condiciones que la reacción entre un compuesto de la fórmula **B1** y un compuesto de la fórmula **B2** como se describe en el **Esquema de Reacción B**. La reacción de Heck entre un compuesto de la fórmula **C3** con un acroiléster protegido **C4** puede ser llevada a cabo a las mismas condiciones como la reacción entre un compuesto de la fórmula **B3** con el acroiléster protegido **B4** como se describe en el **Esquema de Reacción B**. Un compuesto de la fórmula **C5** puede ser desprotegido en un compuesto de la fórmula **C6** de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento de un derivado t-BOC con TFA (ácido trifluoroacético) en un solvente adecuado tal como diclorometano o dioxano, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta la temperatura ambiente. El compuesto de la fórmula **A1** puede ser preparado comenzando a partir del compuesto de la fórmula **C6** y un compuesto de la fórmula **R¹-W**, **R³-(CO)W** o **R⁴-(SO₂)W**, en donde **R¹** es como se definió anteriormente, **W** es un átomo de halógeno, por ejemplo, cloruro, **R³** y **R⁴** son alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo, arilo, o heteroarilo. La reacción entre el compuesto de la fórmula **C6** y un compuesto de la fórmula **R¹-W**, un compuesto de la fórmula **R³-(CO)W** o un compuesto de la fórmula **R⁴-(SO₂)W** se puede llevar a cabo en un solvente orgánico adecuado, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 50°C.

[0040] Los compuestos de la fórmula **A1**, en donde **X** es oxígeno, **Y** es CHR⁷, **Z** es CR⁹R¹⁰, y **R⁹** y **R¹⁰** son como se definieron anteriormente, se pueden preparar a partir de un compuesto de la fórmula **D1**, por medio de un compuesto intermediario que es indistintamente elegido de uno de la fórmula **D2**, **D3**, **D4** ó **D5**, de acuerdo al **Esquema de Reacción D**:

Esquema de Reacción D



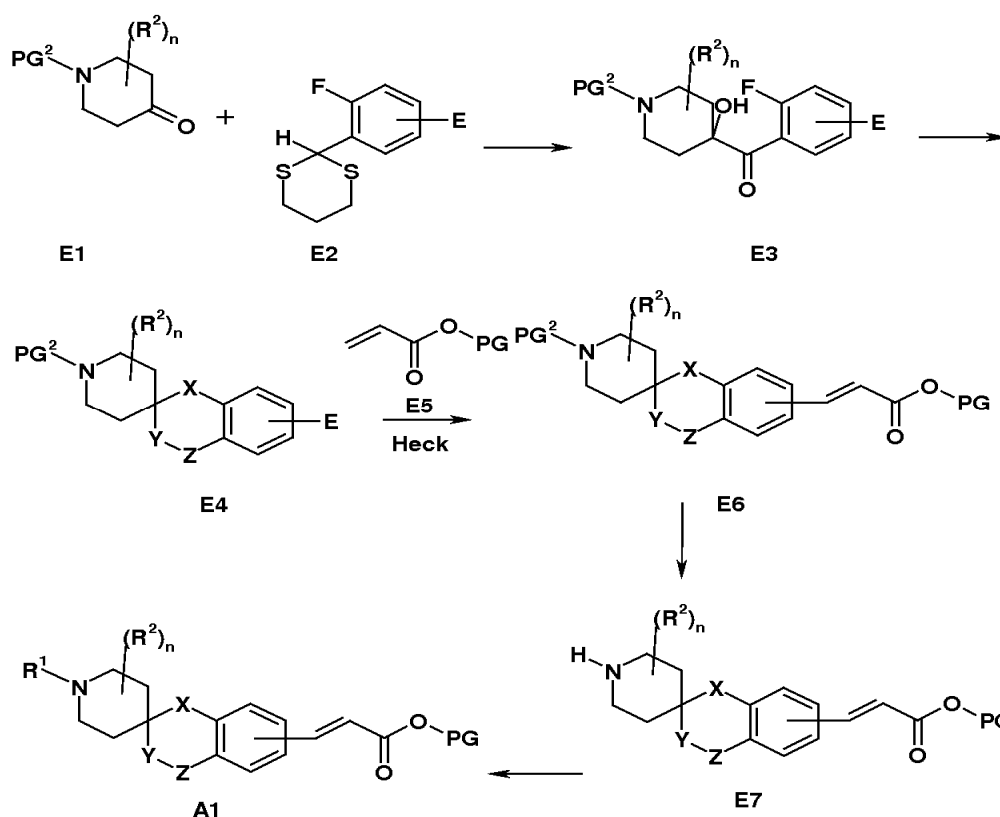
en donde n , R^1 , R^2 , y PG son como se definieron anteriormente y X es oxígeno, Y es CHR⁷, y Z es CR⁹R¹⁰, con R^9 y R^{10} como se definieron anteriormente, y R^{21} es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0041] Un compuesto de la fórmula **D1** es un compuesto conocido o puede ser preparado mediante procedimientos conocidos, por ejemplo de la misma manera que la síntesis del compuesto de la fórmula **B3** comenzando a partir de un compuesto de la fórmula **B1** y un compuesto de la fórmula **B2**. Un compuesto de la fórmula **D1** puede ser convertido a un compuesto de la fórmula **D2** mediante tratamiento con un agente reductor, por ejemplo NaBH₄, en un solvente apropiado, por ejemplo, metanol, a temperatura ambiente. Un compuesto de la fórmula **D3** puede ser obtenido mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula **D1** con un agente reductor, por ejemplo, Zn/HCl en un solvente apropiado, por ejemplo, etanol. Un compuesto de la fórmula **D4** puede ser obtenido mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula **D2** con ácido -toluensulfónico en un solvente apropiado, por ejemplo,

THF, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del solvente. Un compuesto de la fórmula **D2** puede ser convertido a un compuesto de la fórmula **D5** de acuerdo a la reacción de Ritter, por ejemplo, tratando un compuesto de la fórmula **D2** con (alquil de 1 a 6 átomos de carbono)-nitrilo en medio ácido, por ejemplo, ácido sulfúrico, a una temperatura en el intervalo de -10°C hasta la temperatura ambiente. La reacción de Heck entre un compuesto de la fórmula **D2**, **D3**, **D4**, o **D5** con un acroiléster protegido **D6**, puede ser llevado a cabo en las mismas condiciones que la reacción entre un compuesto de la fórmula **B3** con el acroiléster protegido **B4** como se describe en el **Esquema de Reacción B**. Alternativamente, un compuesto de la fórmula **D1** puede ser primeramente tratado de acuerdo a la reacción de Heck y luego convertido en compuesto **A1** a las mismas condiciones que la conversión de un compuesto de la fórmula **D1** en un compuesto de la fórmula **D2**, o la conversión de un compuesto de **D2** en un compuesto de **D4** o en un compuesto de **D5**.

[0042] Los compuestos de la fórmula **A1** en donde **X** es oxígeno, **Y** es un enlace, y **Z** es C=O, pueden ser preparados de acuerdo a **Esquema de Reacción E**:

Esquema de Reacción E



en donde n , R^1 , R^2 , **E**, **H**, PG y PG^2 son como se definieron anteriormente y **X** es oxígeno, **Y** es un enlace, **Z** es C=O, PG^2 es un grupo protector elegido entre aquellos conocidos en la técnica, por ejemplo carboxibencilo, ter-butiloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo, etc., **F** es flúor y **S** es azufre.

[0043] Los compuestos de la fórmula **E1** y **E2** son compuestos conocidos o pueden ser preparados mediante métodos conocidos. La reacción entre un compuesto de la fórmula **E1** y un compuesto de la fórmula **E2** puede ser llevada a cabo en un solvente orgánico apropiado, tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base apropiada, por ejemplo LDA, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -100°C hasta aproximadamente 0°C. La hidrólisis consecuente del grupo protector dital puede ser lograda de acuerdo a métodos conocidos, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto con tribromuro de piridinio en un solvente apropiado, tal como diclorometano. El cierre del anillo de un compuesto de la fórmula **E3** a un compuesto de la fórmula **E4** puede ser logrado en presencia de una base apropiada, por ejemplo, ter-butóxido de potasio, en un solvente apropiado, por ejemplo, THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del solvente. La reacción de Heck de un compuesto de la fórmula **E4** con un acroiléster protegido **E5**, puede ser llevado a cabo en las mismas condiciones que la reacción entre un compuesto de la fórmula **B3** con el acroiléster protegido **B4** como se describe en el **Esquema de Reacción B**. La desprotección de **E6** y la introducción del grupo R^1 pueden ser logradas en las mismas condiciones que se describen para la conversión de un compuesto de la fórmula **C5** en un compuesto de la fórmula **A1** como se describe en el **Esquema de Reacción C**.

5 **[0044]** En el caso en que sea necesario proteger un grupo químico de un compuesto de la presente invención y/o un intermediario del mismo, antes de llevar a cabo una de las reacciones anteriormente descritas, el grupo químico puede ser protegido y desprotegido de acuerdo a los métodos conocidos. Una discusión completa para los pasos de protección/desprotección es proporcionada por ejemplo en Greene y Wuts (Greene, T.W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons Inc., 1991) o en Kocienski (Kocienski, P.J. "Protecting Groups", George Thieme Verlag, 1994).

10 **[0045]** La salificación de los compuestos de la fórmula (I), y la preparación de los compuestos de la fórmula (I) libre de sus sales, se puede llevar a cabo mediante métodos convencionales conocidos

15 **[0046]** La invención también comprende un método para prevenir y/o tratar trastornos vinculados a la desregulación de la actividad de la desacetilasa de histona, caracterizada por la administración a un paciente de una cantidad farmacológicamente útil de uno o más compuestos de la fórmula (I), como se definió previamente. La invención incluye los mismos compuestos para el uso en la prevención o tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Se proporciona además por la invención el uso de los mismos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados.

20 **[0047]** En vista de los mecanismos de acción anteriormente descritos, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o tratamiento de trastornos tipo tumoral, incluyendo pero no limitados a: leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, síndromes mieloides plásticos, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, linfoma de células T cutáneas y periféricas; tumores mamarios; tumores pulmonares y mesoteliomas pleurales, adenocarcinoma, cáncer pulmonar no microcítico; cáncer pulmonar microcítico; tumores de la piel incluyendo carcinomas de células basales (basaliomas), melanomas, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, keratocantomas; osteosarcomas, fibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, neuroblastomas, glioblastomas, tumores cerebrales, tumores testiculares y de ovario, tumores endometriales y de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata avanzado), carcinomas de la tiroides (por ejemplo cáncer folicular de la tiroides), cánceres de colon (por ejemplo adenocarcinoma de colon, adenoma de colon), tumores gástricos y adenocarcinomas gastrointestinales, carcinomas hepáticos, carcinomas pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático exócrino), tumores renales, teratocarcinomas y carcinomas embrionarios.

30 **[0048]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamientos de condiciones neurológicas, incluyendo, pero no limitadas a, epilepsia, isquemia cerebral, atrofia muscular espinal y bulbar, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos provocados por agregados proteicos, enfermedad de Kennedy y esclerosis múltiple.

35 **[0049]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de retardo mental, incluyendo, pero no limitado a, síndrome de X frágil y síndrome de Rubinstein-Taybi.

40 **[0050]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo, pero no limitados a, trastornos bipolares y esquizofrenia.

45 **[0051]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero no limitadas a, respuestas inflamatorias del sistema nervioso, trastornos intestinales y colícticos, y artritis.

50 **[0052]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de trastornos inmunitarios, incluyendo, pero no limitados a, trastornos autoinmunitarios, reacciones inmunitarias crónicas contra el hospedero, psoriasis, dermatitis atópica y lupus eritematoso sistémico.

55 **[0053]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de infecciones, incluyendo, pero no limitadas a, infecciones por el VIH, malaria, leishmaniasis, bilharziosis, tripanosomiasis Africana, enfermedad de Chagas, infecciones por protozoarios, hongos, agentes fitotóxicos, virus y parásitos.

60 **[0054]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de trastornos cardiovasculares, incluyendo, pero no limitados a, hipertrofia y descompensación cardiaca, e isquemia cardiaca.

65 **[0055]** Los compuestos de la invención son también útiles en la prevención o tratamiento de otros trastornos tales como diabetes, trastornos fibróticos de la piel, fibrosis, trastornos renales, beta talasemia y trastornos respiratorios, incluyendo, pero no limitados a, trastornos pulmonares obstructivos crónicos y asma.

[0056] Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser también utilizados en combinación con agentes adicionales, en particular, agentes anti-tumorales y de diferenciación, ya sea mediante administraciones separadas, o mediante la inclusión de los dos principios activos en la misma formulación farmacéutica. Los ejemplos no exhaustivos de agentes adicionales adecuados incluyen:

- a) otros inhibidores de la desacetilasa de histona (por ejemplo SAHA, PXD101, JNJ-16241 199, JNJ-

26481585, SB939, ITF-2357, LBH589, PCI-24781, ácido valproico, ácido butírico, MS-275, MGCD0103 o FK-228);

5 b) moduladores del receptor retinoide tales como el ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, bexaroteno, alitretinoína, o tretinoína; vitamina D;

10 c) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se utilizan en oncología médica, tales como los agentes alquilantes (por ejemplo, derivados de platino como el cis-platino, carboplatino, oxaliplatino, lobaplatino, satraplatino, nedaplatino, heptaplatino; mostaza de nitrógeno tal como clorambucilo, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, uramustina, bendamustina; busulfan, temozolomida o nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como aminopterina, metotrexato, pemetrexed, raltitrexed); purinas tales como cladribina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, pentostatina, tioguanina; pirimidinas como capecitabina, citarabina, fluorouracilo, floxuridina, gemcitabina; arabinósido de citosina o hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona, valrubicina; o antibióticos provenientes de los estreptomicetos como actinomicina, bleomicina, mitomicina, o plicamicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo de vinca per vinca como la vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina; taxoides como el docetaxel o paclitaxel; epotilonas como ixabepilona) e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido; amsacrina, hicaftamina, topotecan, irinotecan, rubitecan y camptotecina);

20 d) agentes citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), subreguladores del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida, liarozol o acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5-alfa-reductasa tales como finastérido;

25 e) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa e inhibidores de la función receptora del activador de urocinasa-plasminógeno);

30 f) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, anticuerpos para el factor de crecimiento, anticuerpos para el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab y el anticuerpo panitumumab), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de tirosina-cinasa e inhibidores de la serina/treonina-cinasa, por ejemplo dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, everolimus, sirolimus o temsirolimus;

35 g) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento de células endoteliales vasculares, de bevacizumab [AvastinMR]);

40 h) inhibidores del ciclo celular que incluyen por ejemplo inhibidores de CDK (por ejemplo flavopiridol, roscovitina) y otros inhibidores de los puntos clave del ciclo celular, inhibidores de la aurora-cinasa y otras cinasas involucradas en la mitosis y en la regulación de la citocinesis;

45 i) inhibidores de proteasoma (por ejemplo lactacistina, bortezomib, epoxomicina);

j) inhibidores de HSP90 (por ejemplo 17-AAG, KOS-953, KOS-1022, CNF-1010, CNF-2024, IPI-504 o SNX 5422).

50 **[0057]** En otro aspecto más, un compuesto de la fórmula general (I) puede ser utilizado en combinación con terapia de radiación. En otro aspecto más, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser administrado en combinación con combinaciones de quimioterapia estándar tales como, pero no restringidas a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo), AC (doxorubicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, y ciclofosfamida), ACT o ATC (doxorubicina, ciclofosfamida, y paclitaxel), o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

55 **[0058]** La invención también comprende las composiciones farmacéuticas caracterizadas porque contienen uno o más principios activos de la fórmula (I), en asociación con portadores, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

60 **[0059]** Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por medio de cualquiera de los modos de administración aceptados, o los agentes para servir utilidades similares. De este modo, la administración puede ser, por ejemplo, oral, nasal, parental (intravenosa, subcutánea, intramuscular), bucal, sublingual, rectal, tópica, transdérmica, intravesical, o utilizando cualquier otra ruta de administración.

65 **[0060]** Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser formulados farmacéuticamente de acuerdo a métodos conocidos. Las composiciones farmacéuticas pueden ser elegidas con base en los requerimientos de tratamiento.

Tales composiciones son preparadas mediante mezclado y son adecuadamente adaptadas a la administración oral o parenteral, y como tales pueden ser también administradas en la forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, píldoras, soluciones líquidas, inyectables o infundibles, suspensiones o supositorios.

- 5 **[0061]** Los comprimidos y cápsulas para la administración oral son normalmente presentados en forma de dosis unitaria y contienen excipientes convencionales tales aglutinantes, rellenos, diluyentes, agentes de tableteo, lubricantes, detergentes, desintegradores, agentes colorantes, agentes saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos pueden ser recubiertos utilizando métodos bien conocidos en la técnica.
- 10 **[0062]** Los rellenos adecuados incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los desintegradores adecuados incluyen polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como almidón de glicolato de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados incluyen laurilsulfato de sodio.
- 15 **[0063]** Estas composiciones sólidas orales pueden ser preparadas mediante métodos convencionales de mezclado, relleno o compresión. La presión de mezclado puede ser repetida para distribuir el principio activo a todo lo largo de las composiciones que contienen grandes cantidades de rellenos. Tales operaciones son convencionales.
- 20 **[0064]** Las preparaciones líquidas orales pueden ser en la forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos o aceitosos, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua o con un vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitan o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), tales como aceite de almendras, aceite fraccionado de coco, ésteres aceitosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservadores, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.
- 25 **[0065]** Las formulaciones orales también incluyen formulaciones convencionales de liberación lenta tales como comprimidos entéricamente recubiertos o gránulos.
- 30 **[0066]** Para la administración parenteral (por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua), las dosis unitarias fluidas pueden ser preparadas conteniendo el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto puede ser ya sea suspendido o disuelto, dependiendo del vehículo, y de la concentración. Las soluciones parenterales son normalmente preparadas mediante la disolución de un compuesto en un vehículo, esterilización mediante filtración, relleno de frascos adecuados y selladura. Ventajosamente, los adyuvantes tales como los anestésicos locales, conservadores y agentes amortiguadores pueden ser también disueltos en el vehículo. Para incrementar estabilidad, la composición puede ser congelada después de haber llenado los frascos y el agua es eliminada a vacío. Las suspensiones parenterales son preparadas sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto puede ser suspendido en el vehículo en vez de ser disuelto, y esterilizado mediante exposición a óxido de etileno antes de suspender en el vehículo estéril. Ventajosamente, puede ser incluido un tensioactivo o un agente humectante en la composición, para facilitar la distribución uniforme del compuesto de la invención.
- 35 **[0067]** Otro medio de administración de los compuestos de la invención considera el tratamiento tópico. Las formulaciones tópicas pueden contener por ejemplo ungüentos, cremas, lociones, geles, soluciones, pastas y/o pueden contener liposomas, micelas y/o microesferas. Los ejemplos de ungüentos incluyen ungüentos oleaginosos tales como aceites vegetales, grasas animales, hidrocarburos en sólidos, ungüentos emulsificables tales como sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra, petrolato hidrofílico, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ácido esteárico, ungüentos solubles en agua que contienen polietilenglicoles de diversos pesos moleculares. Una referencia para las formulaciones están en el libro de Remington ("Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Las cremas, como son conocidas para los expertos de la formulación, son líquidos viscosos o emulsiones semi-sólidas, y contienen una fase aceitosa, un emulsificante y una fase acuosa. La fase aceitosa contiene en general petrolato y un alcohol tal como alcohol cetílico o esteárico. El emulsificante en una formulación en crema es elegido de los agentes activos de superficie no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfotéricos. Los geles monofásicos contienen las moléculas orgánicas uniformemente distribuidas en el líquido, que es en general acuoso, pero éstas también contienen preferentemente un alcohol y opcionalmente un aceite. Los agentes gelificantes preferidos son polímeros de ácido acrílico reticulado (por ejemplo, polímeros tipo carbómero, tales como carboxipolialquilenos, los cuales son comercialmente disponibles bajo la marca comercial CarbopolMR). Los polímeros hidrofílicos son también preferidos tales como polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tales como goma de xantano y goma de tragacanto; alginato de sodio; y gelatina. Los agentes dispersantes tales como el alcohol o la glicerina pueden ser agregados para la preparación del gel. El agente gelificante puede ser dispersado mediante desmenuzamiento fino y/o mezclado.
- 45 **[0068]** Las formulaciones adecuadas para la administración tópica al ojo también incluyen gotas oftálmicas, en
- 50
- 55
- 60
- 65

donde el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo.

5 **[0069]** Un método adicional de administrar los compuestos de la invención considera la administración transdérmica. Las formulaciones transdérmicas típicas comprenden vectores acuosos y no acuosos convencionales tales como cremas, aceites, lociones o pastas o pueden estar en la forma de membranas o parches medicados. Una formulación que proporciona un compuesto de la invención es dispersada dentro de un parche sensible a la presión, el cual se adhiere a la piel. Esta formulación hace posible que el compuesto se difunda desde el parche hacia el paciente a través de la piel. Para una liberación constante del fármaco a través de la piel, se puede utilizar caucho natural y silicona como adhesivos sensibles a la presión.

10 **[0070]** Los usos y métodos anteriormente mencionados también incluyen la posibilidad de co-administración de los agentes terapéuticos adicionales, simultáneamente o retrasados con respecto a la administración del compuesto de la fórmula (I).

15 **[0071]** En las dosis y métodos previamente mencionados, la dosis de los compuestos de la fórmula (I), puede variar dependiendo de una variedad de factores que incluyen el tipo y la condición del paciente, el grado de severidad del trastorno, el modo y el tiempo de administración, la dieta y las combinaciones de los fármacos. Como una indicación, éstos pueden ser administrados dentro de un intervalo de dosis de entre 0.001 y 1000 mg/kg/día. La determinación de las dosis óptimas para un paciente particular es bien conocida para una persona experta en la técnica.

20 **[0072]** Como es práctica común, las composiciones son normalmente acompañadas por instrucciones escritas o impresas para el uso en el tratamiento en cuestión.

25 **[0073]** Los siguientes ejemplos sirven para proporcionar una apreciación adicional de la invención, pero no se pretende de ninguna manera que restrinjan el alcance de la invención.

PARTE EXPERIMENTAL

30 1. SÍNTESIS QUÍMICA

Métodos

35 **[0074]** A no ser que se indique de otro modo, todos los reactivos iniciales fueron encontrados comercialmente disponibles y fueron utilizados sin ninguna purificación adicional. Específicamente, pueden haber sido utilizadas las siguientes abreviaturas en las descripciones de los métodos experimentales.

RMN (Resonancia Magnética Nuclear)	¹ H (protones)
MHz (Megahertzios)	Hz (hertzios)
HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución)	LC-MS (Espectro de Masa de Cromatografía Líquida)
s (segundos)	min (minutos)
h (horas)	mg (miligramos)
g (gramos)	µl (microlitros)
ml (mililitros)	mmol (milimoles)
M (molaridad)	rt (tiempo de retención en minutos)
TA (temperatura ambiente)	AcOH (ácido acético)
AcOEt (acetato de etilo)	BOC (ter-butoxicarbonilo)
tBuOK (ter-butóxido de potasio)	CH ₃ CN (acetonitrilo)
CHCl ₃ (cloroformo)	CDCl ₃ (cloroformo deuterado)
DCM (diclorometano)	DMF (dimetilformamida)
DMSO (sulfóxido de dimetilo)	DMSO-d ₆ (sulfóxido de dimetilo deuterado)
EDC (clorhidrato de 1-3(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	Et ₂ O (éter dietílico)
EtOH (etanol)	FA (ácido fórmico)
H ₂ SO ₄ (ácido sulfúrico)	HCl (ácido clorhídrico)
HOBT (1-hidroxibenzotriazol)	LDAS (diisopropilamida de litio)
MeOH (metanol)	NaBH ₄ (borohidruro de sodio)
NaHCO ₃ (carbonato ácido de sodio)	NaOH (hidróxido de sodio)
Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)	NH ₂ OTHP (O-(tetrahydro-2H-piran-2-il)hidroxilamina)
NH ₃ , NH ₄ OH (amoniaco)	NH ₄ Cl (cloruro de amoniaco)

Pd(OAc) ₂ (acetato de paladio)	PPh ₃ (trifenilfosfina)
TBAB (bromuro de tetra-N-butilamonio)	TEA (triethylamina)
TFA (ácido trifluoacético)	THF (tetrahidrofurano)
THP (3,4,5,6-tetrahidro-2H-pirano)	p-TsOH (ácido p-toluensulfónico)
MW (microondas)	HCHO (formaldehído)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)	KI (yoduro de potasio)
N ₂ (nitrógeno)	Na ₂ CO ₃ (carbonato de sodio)
NaCNBH ₃ (cianoborohidruro de sodio)	NaH (hidruro de sodio)
SnCl ₂ (cloruro estanoso)	

s).

10 **[0076]** Los espectros de RMN-¹H fueron registrados a 300 ó 400 MHz en un espectrómetro Bruker. Los desplazamientos químicos son expresados en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento son expresadas en Hertzios (Hz) y los patrones de división son descritos como s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuadrupele), quint (quintupleto), m (multiplete), bs (señal amplia).

15 **[0077]** Los análisis de LC-MS fueron llevados a cabo de acuerdo con los siguientes métodos:

MÉTODO A:

20 **[0078]** Columna: Waters Atlantis (50 x 4.6 mm, 3 μm); Fase A: agua Milli-Q que contiene 0.05% de TFA; Fase B: acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA; velocidad de flujo: 1 ml/min, dividido después del detector de UV (50% a MS ESI); detección con UV a 220 y 254 nm; detección ESI+ en el intervalo de 50-2000 m/z con MS/MS alternante. HPLC: Agilent; MS: trampa de iones Bruker Esquire 3000+ con ESI.

25 **[0079]** Gradiente: desde 10% de B hasta 90% de B en 6 min, lavado con 100% de B por 1 min, equilibrio a 10% de B en los siguientes 3 min.

MÉTODO B:

30 **[0080]** Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 μm); Fase A: agua Milli-Q que contiene 0.07% de FA y 5% de acetonitrilo; Fase B: acetonitrilo que contiene 0.05% de FA; velocidad de flujo: 0.6 ml/min; detección de UV (arreglo de DIODO) desde 210 hasta 400 nm; detección ESI+ en el intervalo de 100-2000 m/z; HPLC: Waters Acquity UPLC; MS: Micromasa SQD cuadrupolar simple (Waters).

35 **[0081]** Gradiente: desde 2% de B hasta 100% de B en 3 min, lavado con 100% de B por 0.5 min, equilibrio con 2% de B en el siguiente 1 min.

MÉTODO C:

40 **[0082]** Columna: Waters Atlantis (100 x 4.6 mm, 3 μm); Fase A: agua Milli-Q que contiene 0.05% de TFA; Fase B: acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA; velocidad de flujo: 1 ml/min, dividido después del detector de UV (50% a MS ESI); detección con UV a 215 y 254 nm; detección ESI+ en el intervalo de 50-2000 m/z con MS/MS alternante. HPLC: Agilent 1100; MS: trampa de iones Bruker Esquire 3000+ con ESI.

45 **[0083]** Gradiente: desde 0% de B hasta 30% de B en 12 min, lavado con 50% de B por 1 min, equilibrio a 0% de B en los siguientes 3 min.

MÉTODO D:

50 **[0084]** Columna: Supelco Discovery (150 x 4.6 mm, 5 μm); Fase A: agua Milli-Q que contiene 0.05% de TFA; Fase B: acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA; velocidad de flujo: 1 ml/min, dividido después del detector de UV (50% a MS ESI); detección con UV a 220 y 254 nm; detección ESI+ en el intervalo de 50-2000 m/z con MS/MS alternante. HPLC; Agilent; MS: trampa de iones Bruker Esquire 3000+ con ESI.

55 **[0085]** Gradiente: desde 20% de B hasta 90% de B en 15 min, lavado con 100% de B por 1 min, equilibrio a 20% de B en los siguientes 4 min.

MÉTODO E:

60 **[0086]** Columna: Supelco Discovery (150 x 4.6 mm, 5 μm); Fase A: agua Milli-Q que contiene 0.05% de TFA; Fase B: acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA; velocidad de flujo: 1 ml/min, dividido después del detector de UV (50% a MS ESI); detección con UV a 220 y 254 nm; detección ESI+ en el intervalo de 50-2000 m/z con MS/MS alternante

ES 2 386 406 T3

HPLC, Agilent; MS: trampa de iones Bruker Esquire 3000+ con ESI.

[0087] Gradiente: desde 5% de B hasta 50% de B en 15 min, lavado con 100% de B por 1 min, equilibrio a 5% de B en los siguientes 4 min.

5

MÉTODO F:

[0088] Columna: Waters Atlantis (50 x 4.6 mm, 3 µm); Fase A: agua Milli-Q que contiene 0.05% de TFA; Fase B: acetonitrilo que contiene 0.05% de TFA; velocidad de flujo: 1 ml/min, dividido después del detector de UV (50% a MS ESI); detección con UV a 220 y 254 nm; detección ESI+ en el intervalo de 50-2000 m/z con MS/MS alternante. HPLC: Agilent; MS: trampa de iones Bruker Esquire 3000+ con ESI.

10

[0089] Gradiente: desde 10% de B hasta 40% de B en 10 min, lavado con 100% de B por 1 min, equilibrio a 10% de B en los siguientes 3 min.

15

MÉTODO G:

[0090] Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm); Fase A: agua/CH₃CN 95/5 + 0.1 % de TFA; Fase B: agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 0.6 ml/min;

20

[0091] Longitud de onda de detección de UV de 254 nm ó BPI; detección ESI+ 3.2KV, 25V, 350°C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 cuadrupolar simple (Waters).

25

[0092] Gradiente: 0-0.25 min (A: 95%, B: 5%), 0.25-3.30 min (A: 0%, B: 100%), 3.30-4.00 min (A: 0%, B: 100%), 4.00-4.10 min (A: 95%, B: 5%); 4.10-5.00 min (A: 95%, B: 5%).

MÉTODO H:

[0093] Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm); Fase A: agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA; Fase B: agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 0.6 ml/min; longitud de onda de detección de UV 254 nm ó BPI; detección ESI+ 3.2KV, 25V, 350°C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 cuadrupolar simple (Waters).

30

[0094] Gradiente: 0-1.00 min (A: 100%, B: 0%), 1.00-1.50 min (A: 95%, B: 5%), 1.50-3.50 min (A: 0%, B: 100%), 3.50-4.00 min (A: 0%, B: 100%); 4.00-4.10 min (A: 100%, B: 0%); 4.10-5.00 min (A: 100%, B: 0%).

35

MÉTODO I:

[0095] Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm); Fase A: agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA; Fase B: agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 0.6 ml/min; longitud de onda de detección de UV 254 nm ó BPI; detección ESI+ 3.2KV, 25V, 350°C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 cuadrupolar simple (Waters).

40

[0096] Gradiente: 0-0.50 min (A: 95%, B: 5%), 0.50-6.00 min (A: 0%, B: 100%), 6.00-7.00 min (A: 0%, B: 100%), 7.00-7.10 min (A: 95%, B: 5%); 7.10-8.50 min (A: 95%, B: 5%).

45

MÉTODO L:

[0097] Columna Atlantis dC18 (100 x 2.1 mm, 3 µm); Fase A: agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA; Fase B: agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 0.30 ml/min; longitud de onda de detección de UV 254 nm ó BPI; detección ESI+ 3.2KV, 25V, 350°C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ cuadrupolar simple (Waters).

50

[0098] Gradiente: 0-0.20 min (A: 95%, B: 5%), 0.20-5.00 min (A: 0%, B: 100%), 5.00-6.00 min (A: 0%, B: 100%), 6.00-6.10 min (A: 95%, B: 5%); 6.10-7.00 min (A: 95%, B: 5%).

55

MÉTODO M:

[0099] Columna Synergi (20 x 2.0 mm 2.5 µm); Fase A: agua/CH₃CN 95/5 + 0.1% de TFA; Fase B: agua/CH₃CN 5/95 + 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 0.7 ml/min; longitud de onda de detección de UV 254 nm ó BPI; Detección ESI+ 3.2KV, 25V, 350°C; Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 cuadrupolar simple (Waters).

60

[0100] Gradiente: 0-0.25 min (A: 95%, B: 5%), 0.25-3.50 min (A: 0%, B: 100%), 3.50-4.50 min (A: 0%, B: 100%), 4.50-4.60 min (A: 95%, B: 5%); 4.60-6.00 min (A: 95%, B: 5%).

MÉTODO N:

65

[0101] Columna XBridge C8 (4.6 x 50 mm 3.5 µm); Fase A: agua + 0.1% de TFA; Fase B: CH₃CN + 0.1% de TFA; velocidad de flujo: 2 ml/min; longitud de onda de detección de UV 254 nm ó BPI; detección ESI+ 3.2KV, 25V, 350°C;

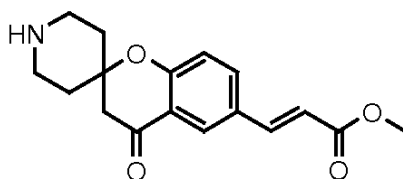
Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 cuadrupolar simple (Waters).

[0102] Gradiente: 0 min (A: 95%, B: 5%), 0-8.00 min (A: 0%, B: 100%), 8.00-8.10 min (A: 90%, B 10%).

- 5 **[0103]** La mayoría de las reacciones fueron monitorizadas mediante cromatografía en capa delgada (TLC, por sus siglas en inglés) con placas de gel de sílice Merck de 0.2 mm (60F-254), visualizadas con luz UV (254 nm). Las columnas cromatográficas fueron empaquetadas con gel de sílice Merck 60 (0.04-0.063 mm).

Intermediario 1: éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico

10 **[0104]**



15 PASO A

[0105] Una mezcla de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (10.75 g, 50 mmol), N-BOC-4-piperidona (9.96 g, 50 mmol) y pirrolidina (2.09 ml, 25 mmol) en 80 ml de MeOH se calentó a reflujo por 11 horas. El solvente se eliminó a vacío y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 90:10 hasta 80:20) para dar el éster ter-butílico del ácido 6-bromo-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (18.55 g) como un sólido amarillo.

Rendimiento = 94% (el rendimiento será abreviado como Rend., en el resto de los ejemplos)

LC-MS: Método A, rt = 6.4 min; (ES+) MNa⁺: 419.8

- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.18 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

25 PASO B

[0106] Una mezcla del éster ter-butílico del ácido 6-bromo-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (1.04 g, 2.62 mmol), Pd(OAc)₂ (59 mg, 0.262 mmol), PPh₃ (137 mg, 0.52 mmol), TEA (0.73 ml, 5.2 mmol), acrilato de metilo (0.47 ml, 5.2 mmol) en 10 ml de DMF anhidro se calentó a 100°C por 8 h. La mezcla se enfrió hasta la TA, se filtró sobre un lecho de celite y se lavó con 100 ml de acetato de etilo. El filtrado se lavó con cloruro de amonio y con solución saturada de bicarbonato ácido de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó a vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 90:10 hasta 70:30) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (594 mg) como un sólido amarillo claro.

Rend. = 56%.

LC-MS: Método A, rt = 6.0 min; (ES+) MNa⁺: 424.0

- 30 RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (bs, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.85 (bs, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.00 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

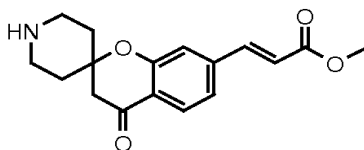
PASO C

[0107] Una solución de 4 M de ácido clorhídrico en dioxano (2 ml, 8 mmol) se agregó a una solución del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (590 mg, 1.47 mmol) en 10 ml de DCM y la mezcla se agitó a TA por 4 h. El sólido precipitado se filtró y se lavó con DCM, luego se secó a vacío y se recolectaron 374 mg como un sólido blanco (sal de clorhidrato).

Rend. = 77%

LC-MS: Método A, rt = 3.3 min; (ES+) MH⁺: 302.3

- 45 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.95 (bs, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

Intermediario 2: éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico**[0108]****PASO A**

5

[0109] Se disolvió 3-bromo-fenol (10.0 g, 57.8 mmol) en 10 de piridina y 10 ml de anhídrido acético, y se agitó toda la noche a TA. La mezcla se vació luego en agua, y se agregó HCl 1M hasta alcanzar un valor de pH neutro. La extracción con acetato de etilo proporcionó un producto crudo, el cual se trató con AlCl₃ (13.25 g, 100 mmol) a 140°C. Después de 2 h, la mezcla se vació en agua y se extrajo con éter dietílico. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 70:30) para dar 1-(4-bromo-2-hidroxi-fenil)-etanona (10.1 g) como un sólido rojo.

Rend. = 81%

LC-MS: Método B, rt = 1.95 min; (ES+) MH+: 215

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 12.34 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

15

La 1-(4-bromo-2-hidroxi-fenil)-etanona (10.1 g, 47.0 mmol) se acopló con N-BOC-4-piperidona de acuerdo a la preparación del procedimiento con el Intermediario 1, Paso A, dando 18 g del éster ter-butílico del ácido 7-bromo-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico como un sólido anaranjado.

Rend. = 98%

LC-MS: Método B, rt = 2.57 min; (ES+) MH+: 395

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.87 (bs, 2H), 3.20 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 13 Hz, 2H), 1.61 (dt, J = 13, 4 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

20

PASO B

25

[0110] El éster ter-butílico del ácido 7-bromo-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (9.1 g, 23 mmol) se trató con acrilato de metilo de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso B, dando 7.07 g del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido amarillo.

Rend. = 77%

LC-MS: Método A, rt = 6.0 min; (ES+) MNa+: 424.3

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.50 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (t, J = 11 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.02 (d, J = 13 Hz, 2H), 1.63 (dt, J = 14, 4 Hz, 2H), 1.95 (s, 9H).

30

35

PASO C

40

[0111] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico (2.45 g, 6.1 mmol) se desprotegió con HCl de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso C, dando 1.98 g del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido amarillo (sal de clorhidrato).

Rend. = 96%

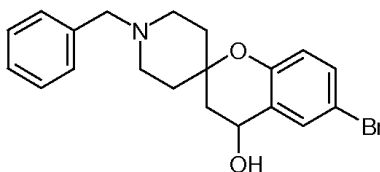
LC-MS: Método A, rt = 3.4 min; (ES+) MH+: 302.2

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.04 (bs, 1H), 8.77 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8, 1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.12 (m, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.92 (m, 2H).

45

Intermediario 3: 1'-bencil-6-bromo-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidina]**[0112]**

50



PASO A

[0113] Una mezcla de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (5.85 g, 27.2 mmol), N-bencil-4-piperidona (5.14 g, 27.21 mmol) y pirrolidina (1.11 ml, 13.60 mmol) en 100 ml de metanol se calentó a reflujo. Después de 11 h, el solvente se eliminó a vacío y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 90:10 hasta 70:30) para dar 1'-bencil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (7.0 g) como un sólido amarillo.

Rend. = 66%

LC-MS: Método B, rt = 1.35 min; (ES+) MH⁺: 387

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

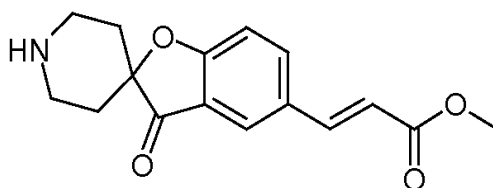
PASO B

[0114] Una mezcla de 1'-bencil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (3.0 g, 7.8 mmol) y NaBH₄ (1.47 g, 38.75 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a TA. Después de 3 h, la solución se vació en agua y el producto se extrajo con 50 ml de DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío para dar la 1'-bencil-6-bromo-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidina] (3.0 g) como un sólido amarillo claro.

Rend. = 99%

LC-MS: Método B, rt = 1.29 min; (ES+) MH⁺: 389

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.29 (m, 6H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.47 (dt, J = 11, 3 Hz, 1H), 2.46 (dt, J = 11, 3 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.75 (m, 4H)

Intermediario 4: éster metílico del ácido (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico**[0115]**

PASO A

[0116] Se agregó yodo (944 mg, 3.72 mmol) a una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (25.0 g, 124 mmol) y 1,3-propanoditiol (13.23 ml, 122.5 mmol) en 400 ml de cloroformo. Después de agitar a TA por 18 h, la solución anaranjada se vació dentro de una solución de Na₂S₂O₃ (0.4 M, 180 ml) y se agregaron 150 ml de una solución al 40% de hidróxido de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con una porción adicional de 300 ml de cloroformo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 400 ml de agua, 400 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se evaporaron para dar un sólido amarillo (32.1 g). La recristalización a partir de DCM-hexano proporcionó 20 g del 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,3]ditiolano como un sólido blanco.

Rend. = 55%

LC-MS: Método A, rt = 6.4 min; (ES+) MH⁺: 293

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.74 (dd, J = 6, 2 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.10 (ddd, J = 14, 12, 2 Hz, 2H), 2.92 (dt, J = 14, 4 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.94 (m, 1H).

PASO B

[0117] Una solución de 2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,3]ditiolano (19 g, 64.84 mmol) en 100 ml de THF se agregó a una solución desgasificada y agitada de LDA 2M (32.42 ml, 64.84 mmol) en 150 ml de THF anhidro a -78°C, y la reacción se llevó a cabo a -20°C por 30 minutos. La reacción se enfrió nuevamente hasta -78°C y se agregó gota a gota 4-oxo-1-piperidincarboxilato de ter-butilo (13.03 g, 65.5 mmol) en 100 ml de THF. Después de 30 min, se agregó una porción adicional de 4-oxo-1-piperidincarboxilato de ter-butilo (0.5 g, 0.25 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se vació en 200 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de agua, con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se evaporaron para dar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 30/70) para dar el éster ter-butílico del ácido 4-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,3]ditiol-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco (13 g).

Rend. = 40%

LC-MS: Método B, rt = 2.54 min; (ES+) MH⁺: 493.0

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.21 (dd, J = 7, 2 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 8, 3, 2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 12, 8 Hz, 1H), 3.95

(bs, 2H), 2.99 (bs, 2H), 2.86 (dt, J = 14, 4 Hz, 2H), 2.64 (ddd, J = 14, 9, 5 Hz, 2H), 2.46 (bs, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

PASO C

5

[0118] Se agregaron tribromuro de piridina (12.7 g, 39.6 mmol) y TBAB (850 mg, 2.64 mmol) a una solución agitada del éster ter-butilico del ácido 4-[2-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-[1,3]dioxian-2-il]-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (13 g, 26.42 mmol) y piridina (2.07 ml, 39.63 mmol) en una mezcla de DCM/agua (5:1, 180 ml). Después de agitar por 24 h a TA, la solución se vació en 150 ml de agua y el producto se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 400 ml de agua, 400 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano: 20/80) para dar 9.5 g del éster ter-butilico del ácido 4-(5-bromo-2-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico como un aceite amarillo.

Rend. = 89%

15

LC-MS: Método B, rt = 2.14 min; (ES+) MH+: 401

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.54 (ddd, J = 8, 4, 2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5, 2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8 Hz, 1H), 3.96 (bs, 2H), 3.47 (bs, 1H), 3.13 (t, J = 10 Hz, 2H), 1.96 (td, J = 12, 4 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

PASO D

20

[0119] Una solución 1M de tBuOK (54.10 ml, 54.10 mmol) en THF se agregó a una solución del éster ter-butilico del ácido 4-(5-bromo-2-fluoro-benzoil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (14.5 g, 36.07 mmol) en 200 ml de THF y la mezcla se agitó a 70°C. Después de 30 min, la solución se vació en 150 ml de agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 ml de agua, 50 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, luego se filtraron y se evaporaron para dar un aceite amarillo pálido. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo: 80/20 hasta acetato de etilo) dio 1.5 g del éster ter-butilico del ácido 5-bromo-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-1'-carboxílico como un sólido cristalino amarillo.

Rend. = 11%

30

LC-MS: Método B, rt = 2.44 min; (ES+) M-15+: 366

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.79 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.15 (bs, 2H), 3.22 (t, J = 12 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J = 13, 12, 5 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 13 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

PASO E

35

[0120] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico fue sintetizado de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso B, comenzando a partir del éster ter-butilico del ácido 5-bromo-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-1'-carboxílico. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyente hexano/acetato de etilo: 80/20 hasta 70/30) proporcionó el compuesto deseado (780 mg).

40

Rend. = 51%

LC-MS: Método B, rt = 2.44 min; (ES+) M-15+: 373

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (m, 2H), 7.68 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.13 (bs, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.96 (td, J = 12, 4 Hz, 2H), 1.60 (d, J = 14 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

45 PASO F

[0121] El éster metílico del ácido (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico fue sintetizado de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso C, comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico (750 mg, 1.93 mmol), dando su sal de clorhidrato (380 mg).

50

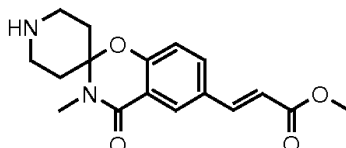
Rend. = 61%

LC-MS: Método B, rt = 1.02 min; (ES+) MH+: 288

55

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 9.00 (bs, 1H), 8.84 (bs, 1H), 8.20 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.45 (bs, 2H), 3.15 (q, J = 9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 2 Hz, 2H), 2.13 (bs, 2H).

Intermediario 5: clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico

60 **[0122]**

PASO A

- 5 **[0123]** Tres lotes de 5-bromo-salicilamida (5.00 g cada uno, 23.1 mmol), N-Boc-piperidin-4-ona (3.45 g, 17.3 mmol) y pirrolidina (1.64 g, 23.1 mmol) se calentaron en diferentes matraces a 72°C bajo irradiación de MW por 1 h. Se agregó N-Boc-piperidin-4-ona (3.45 g, 17.3 mmol) adicional y las mezclas se calentaron por 1 h a 72°C. Los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración y se lavaron con metanol para dar el éster ter-butílico del ácido 6-bromo-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (17.2 g) como un sólido blanco.
- 10 Rend. = 63%
- 10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.66, 2.49 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 3.64 - 3.88 (m, 2H), 3.02-3.21 (m, 2H), 1.91 - 2.10 (m, 2H), 1.63 - 1.78 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

PASO B

- 15 **[0124]** El éster ter-butílico del ácido 6-bromo-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (5.00 g, 12.6 mmol) se disolvió en 15 ml de DMF caliente y luego se agregaron TEA (5.26 ml, 37.8 mmol), tris(o-tolil)fosfina (153 mg, 0.504 mmol), Pd(OAc)₂ (56 mg, 0.25 mmol) y acrilato de metilo (3.25 g, 37.8 mmol) a TA. La mezcla se calentó a 100°C por 6 h bajo atmósfera de nitrógeno con una adición más de tris(o-tolil)fosfina (153 mg, 0.504 mmol) y Pd(OAc)₂ (56 mg, 0.25 mmol) después de tres horas y luego se dividió entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se enjuagó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se trituró en acetato de etilo y éter de petróleo para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (5.05 g).
- 20 Rend. = 99%
- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.73-3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.98-3.25 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 2H), 1.60-1.83 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

PASO C

- 30 **[0125]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (4.02 g, 10.0 mmol) se disolvió en 35 ml de DMF y se agregó a la suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 480 mg, 12 mmol) en 35 ml de DMF a 4°C. Después de 10 min se agregó yoduro de metilo (2.13 g, 15.0 mmol), la mezcla resultante se agitó a TA por 30 min y luego se dividió entre solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se enjuagó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La mezcla cruda se purificó mediante trituración en acetato de etilo y éter de petróleo para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (3.66 g).
- 35 Rend. = 88%
- 40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.20 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.95-3.14 (m, 2H), 1.72-2.19 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

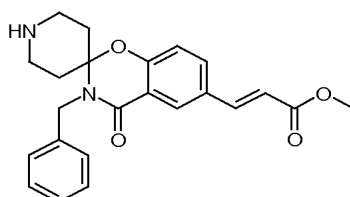
PASO D

- 45 **[0126]** Una mezcla del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (3.00 g, 7.21 mmol) y HCl 4M en 5 ml de dioxano en 150 ml de DCM, se agitó a TA por 4 h. El precipitado se filtró para dar el clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (2.46 g).
- 50 Rend. = 97%
- 50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.21 (bs, 2H), 8.06 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 -3.40 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 2H), 2.12-2.29 (m, 2H).

- 55 **Intermediario 6: éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico**

[0127]

60



PASO A

[0128] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.8 g, 4.5 mmol, Ejemplo 25, Paso A) se disolvió en 25 ml de DMF anhidra bajo atmósfera de nitrógeno, y se agregó hidruro de sodio (268.6 mg, 6.71 mmol, suspensión al 60% en aceite mineral). Después de 10 min de agitación, se agregó gota a gota bromuro de bencilo (1.07 ml, 8.95 mmol) y la mezcla se calentó por 3 h a 80°C. La mezcla se vació en agua y se agregó una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con DCM, y las fases orgánicas se secaron y se concentraron. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo 90:10 hasta 70:30) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.3 g, 59%) como un sólido blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.14 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.12 - 7.46 (m, 6 H), 6.61 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.85 (s, 2 H), 3.77 - 3.98 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.82 - 3.14 (m, 2 H), 1.75 - 2.07 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

PASO B

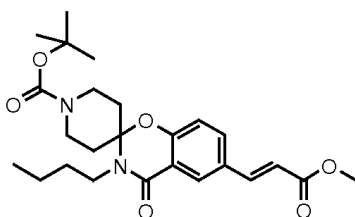
[0129] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (900 mg, 1.83 mmol) se desprotegió con HCl de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso C, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (700 mg) como su sal de clorhidrato.

Rend. = 89%

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.09 (bs, 2 H), 8.16 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.14 - 7.47 (m, 6 H), 6.63 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 4.81 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 3.18 - 3.31 (m, 2 H), 2.93 - 3.18 (m, 2 H), 2.39 (td, J = 13.64, 4.70 Hz, 2 H), 1.99 - 2.20 (m, 2 H).

Intermediario 7: éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico

[0130]



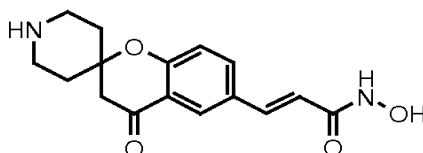
[0131] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 5, PASO B, 500 mg, 1.24 mmol) se disolvió en 4.5 ml de DMF anhidra y se agregó gota a gota una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 59.6 mg, 1.49 mmol) en 4.5 ml de DMF anhidra enfriada a 4°C. La mezcla se agitó por 10 min a 0°C y luego se agitó gota a gota 1-bromobutano (0.205 ml, 1.86 mmol). La solución amarilla resultante se agitó toda la noche a TA y luego se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se enjuagó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente:éter de petróleo:acetato de etilo 75:25) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como una espuma blanca (225 mg).

Rend. = 40%

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.04 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.88-4.02 (m, 2 H), 3.73 (s, 3H), 3.44-3.58 (m, 2H), 2.88-3.15 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 1.46-1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.23-1.38 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.34 Hz, 3H).

Ejemplo 1: (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0132]



PASO A

[0133] Se agregó hidruro de sodio (160 mg, 4 mmol) en 2 ml de agua a una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (462 mg, 1.15 mmol, Intermediario 1, Paso B) en 6 ml de metanol. La mezcla se agitó a 50°C. Después de 2 h, el metanol se evaporó y el pH de la fase acuosa se ajustó con HCl 1M a un valor de pH de 5. La suspensión resultante se extrajo con DCM, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (410 mg) como un sólido blanco.

Rend. = 92%

LC-MS: Método A, rt = 5.2 min; (ES+) MNa+: 409.9

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

PASO B

[0134] Una solución del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (387 mg, 1 mmol) en 15 ml de DCM se enfrió hasta 0°C. Se agregaron EDC (383 mg, 2 mmol) y HOBT (135 mg, 1 mmol), y la mezcla se agitó a TA por 1 h. Se agregó gota a gota NH₂OTHP (146 mg, 1.25 mmol) en 1 ml de DCM y la mezcla se agitó a TA. Después de 4 h, la mezcla de reacción se lavó con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente:DCM/metanol 98:2) para dar la (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (464 mg) como un aceite amarillo claro.

Rend. = 95%

LC-MS: Método A, rt = 5.3 min; (ES+) 2MNa+: 995.7

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.90 (bs, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.65 (m, 6H), 1.40 (s, 9H).

PASO C

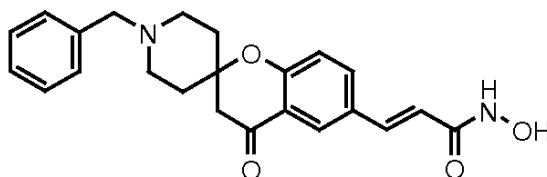
[0135] Se agregó gota a gota HCl 4M en dioxano (2 ml, 8 mmol) a una solución de la (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (434 mg, 0.89 mmol) en 10 ml de DCM, y la mezcla se agitó a TA por 2 h. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con DCM, y secó a vacío para dar 260 mg de un sólido blanco (sal de clorhidrato).

Rend. = 86%

LC-MS: Método C, rt = 7.5 min; (ES+) 2MNa+: 627.3

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.27 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.89 (m, 2H).

Ejemplo 2: (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0136]

PASO A

[0137] Una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (451 mg, 1.34 mmol, Intermediario 1) en 12 ml de DCM se trató con TEA (0.42 ml, 3 mmol) y bromuro de bencilo (0.54 ml, 4.5 mmol), y se agitó a TA por 5 h. La mezcla se lavó con agua, el valor de pH se ajustó a 5 con HCl 0.5M, y luego se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente:DCM/metanol 95:5) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (440 mg) como un sólido amarillo claro.

Rend. = 84%

LC-MS: Método A, rt = 4.1 min; (ES+) 2MNa+: 805.5

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.57 (m, 2H).

PASO B

[0138] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (414 mg, 1.06 mmol) se hidrolizo con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (380 mg) como un sólido blanco.

Rend. = 96%

LC-MS: Método A, rt = 3.5 min; (ES+) MH+: 378.2

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.47 (m, 5H), 7.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.40 (m, 2H), 2.08 (m, 2H).

PASO C

[0139] El ácido (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (365 mg, 0.97 mmol) se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (328 mg) como un aceite amarillo claro.

Rend. = 69%

LC-MS: Método A, rt = 3.9 min; (ES+) MH+: 477.5

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.31 (bs, 1H), 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 6.36 (bs, 1H), 4.99 (bs, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.55 (m, 6H).

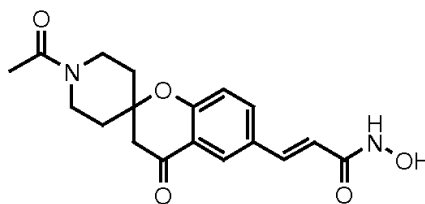
PASO D

[0140] Se agregó gota a gota HCl 1M en éter dietílico (1.5 ml, 1.5 mmol) a una solución de la (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (300 mg, 0.63 mmol) en 10 ml de DCM. Ocurrió inmediatamente la precipitación de un sólido. El precipitado se filtró, se lavó con DCM, se secó se vació y se recolectaron 210 mg como un sólido amarillo claro como su sal de clorhidrato.

Rend. = 78%

LC-MS: Método D, rt = 4.1 min; (ES+) MH+: 393.0

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.72 (bs, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.09 (m, 2H).

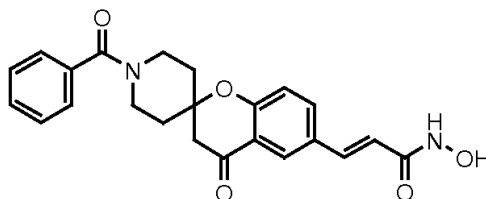
Ejemplo 3: (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0141]**

[0142] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (301 mg, 1 mmol, Intermediario 1) y cloruro de acetilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (330 mg, 96%). El grupo éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (205 mg, 67%). El producto resultante fue tratado con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (164 mg, 62%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D, dio el compuesto (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (59 mg) como un sólido amarillo claro.

Rend. = 15% (en 4 pasos)

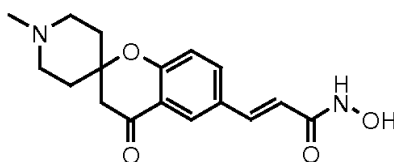
LC-MS: Método E, rt = 8.7 min; (ES+) MH+: 344.9

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).

Ejemplo 4: (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0143]**

[0144] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (301 mg, 1 mmol, Intermediario 1) y cloruro de benzoilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (357 mg, 88%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acrílico como un sólido blanco (287 mg, 83%). El producto resultante se trató con NH₂OHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (282 mg, 78%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D dio la (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (176 mg) como un sólido rojo claro.

Rend. = 43% (en 4 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 12.6 min; (ES+) MH⁺: 407.0RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.42 (m, 6H), 7.14 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.76 (m, 2H).**Ejemplo 5: (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida****[0145]**

PASO A

[0146] La 1'-metil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona fue sintetizado de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso A, utilizando la N-metil-4-piperidona (1.13 g, 10 mmol), y la 2-hidroxi-5-bromoacetofenona para dar 2.29 g de un sólido anaranjado.

Rend. = 74%

LC-MS: Método A, rt = 3.6 min; (ES+) MH⁺: 311.6RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

PASO B

[0147] El éster ter-butílico del ácido (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acrílico fue sintetizado comenzando a partir del 1'-metil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (1.62 g, 5.22 mmol) de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso B, utilizando acrilato de ter-butilo, dando 1.45 g de un sólido amarillo. El producto resultante fue disuelto en 25 ml de una mezcla al 20% de TFA/DCM y se agitó a TA. Después de 16 h, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre DCM y una solución saturada de carbonato ácido de sodio. Luego, la fase acuosa se acidificó con una solución 6M de HCl y se evaporó. El residuo se suspendió en 70 ml de una mezcla de DCM/metanol 9:1 y las sales insolubles fueron filtradas. El solvente se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó dando el ácido (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}acrílico (890 mg) como un sólido amarillo.

Rend. = 57%

LC-MS: Método A, rt = 2.8 min; (ES+) MH⁺: 301.8RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.32 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.97 (m, 2H).

PASO C

[0148] La (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida fue sintetizada comenzando a partir del ácido (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico (386 mg, 1.28 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando un aceite amarillo (294 mg).

Rend. = 57%

5 LC-MS: Método A, rt = 3.2 min; (ES+) 2MNa+: 823.6

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.14 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.54 (m, 2H).

10 PASO D

[0149] La (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida fue sintetizada comenzando a partir de la (E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (234 mg, 0.585 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D, dando un sólido rojo claro (55 mg).

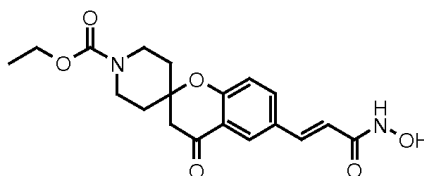
15 Rend. = 30%

LC-MS: Método E, rt = 5.8 min; (ES+) MH+: 316.9

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.85 (m, 2H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

20 **Ejemplo 6: (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0150]



PASO A

25

[0151] El éster etílico del ácido 6-bromo-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico fue sintetizado de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso A, utilizando el éster etílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1.51 ml, 10 mmol) y 2-hidroxi-5-bromo-acetofenona, dando un sólido amarillo claro (3.04 g).

Rend. = 83%

30 LC-MS: Método A, rt = 5.8 min; (ES+) MH+: 369.8

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

PASO B

35

[0152] El ácido (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico fue sintetizado comenzando a partir del éster etílico del ácido 6-bromo-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (2.0 g, 5.43 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 5, Paso B, dando un sólido blanco (621 mg).

Rend. = 32%

40 LC-MS: Método A, rt = 4.6 min; (ES+) MH+: 359.9

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.34 (s, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

45 PASO C

[0153] La (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida fue sintetizada comenzando a partir del ácido (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico (610 mg, 1.70 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando un sólido blanco (690 mg).

Rend. = 89%

50 LC-MS: Método A, rt = 4.9 min; (ES+) 2MNa+: 939.2

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.04 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 3.25 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.74 (s, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.63 (m, 6H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

55

PASO D

60 **[0154]** La (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida fue sintetizada comenzando a partir de la (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (630 mg, 1.37 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D, dando un sólido

blanco (460 mg).

Rend. = 89%

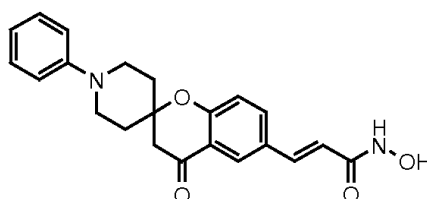
LC-MS: Método D, rt = 6.7 min; (ES+) MH+: 374.7

5 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Ejemplo 7: (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0155]

10



PASO A

15 [0156] La 1'-fenil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona fue sintetizada de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso A, utilizando la 1-fenil-piperidin-4-ona (607 mg, 3.47 mmol) y la 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (746 mg, 3.47 mmol), dando 650 mg como un sólido blanco.

Rend. = 50%

LC-MS: Método B, rt = 2.42 min; (ES+) MH+: 374

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12 Hz, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.15 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H).

PASO B

25 [0157] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue sintetizado comenzando a partir de la 1'-fenil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (650 mg, 1.75 mmol) y el acrilato de metilo (541 mg, 6.2 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito para el Intermediario 1, Paso B, dando 541 mg del producto.

Rend. = 82%

30 LC-MS: Método B, rt = 2.19 min; (ES+) MH+: 378

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.05 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.04 (m, 4H), 6.39 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

PASO C

35 [0158] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (541 mg, 1.43 mmol) fue hidrolizado con hidruro de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (455 mg, 87%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (393 mg, 69%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D dio el producto crudo, el cual se purificó mediante HPLC preparativa dando 50 mg de la (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida como su sal de trifluoroacético.

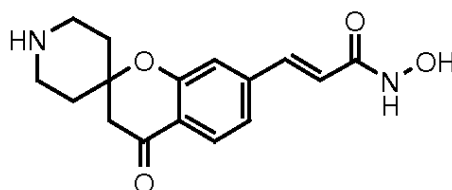
Rend. = 7% (en 3 pasos).

45 LC-MS: Método E, rt = 10.3 min; (ES+) MH+: 379

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.69 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.12 (m, 4H).

Ejemplo 8: (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida

50 [0159]



[0160] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico (602

mg, 1.5 mmol, Intermediario 2, Paso B) fue tratado con hidruro de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido blanco (560 mg, 96%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (572 mg, 81%). Finalmente, la eliminación de los grupos protectores THP y BOC siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C dio la (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (280 mg, 70%) como un sólido amarillo (sal de clorhidrato).

Rend. = 55% (en 3 pasos)

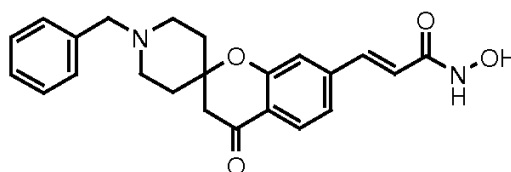
LC-MS: Método E, rt = 6.1 min; (ES+) MH+: 303.1

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.02 (bs, 1H), 8.76 (bs, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.92 (s, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

Ejemplo 9: (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0161]

15



[0162] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico (1.12 g, 3.32 mmol, Intermediario 2) y el bromuro de bencilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (1.0 g, 77%). El éster metílico fue hidrolizado con hidruro de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido blanco (900 mg, 94%). El ácido resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (550 mg, 58%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C dio el producto crudo, el cual se purificó mediante LC-MS preparativa para dar la (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (122 mg, 21%) como su sal de trifluoro acetato.

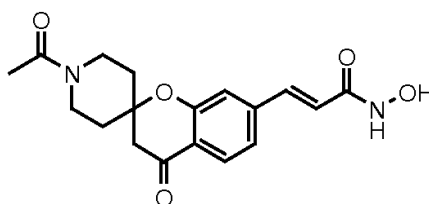
Rend. = 7% (en 4 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 8.9 min; (ES+) MH+: 393.0

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.90 (bs, 1H), 9.68 (bs, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

Ejemplo 10: (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida

35 [0163]

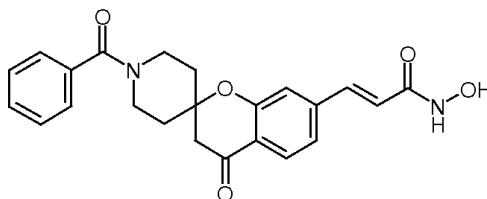


[0164] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico (1.12 g, 3.32 mmol, Intermediario 2) y cloruro de acetilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (1.05 g, 92%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido blanco (850 mg, 80%). El ácido resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (850 mg, 76%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (250 mg, 36%) como un sólido rojo.

Rend. = 22% (en 4 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 8.7 min; (ES+) MH+: 345.0

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.82 (bs, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.58 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.85 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).

Ejemplo 11: (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0165]**

5

[0166] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico (673 mg, 2 mmol) y cloruro de benzoilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (780 mg, 96%).

10

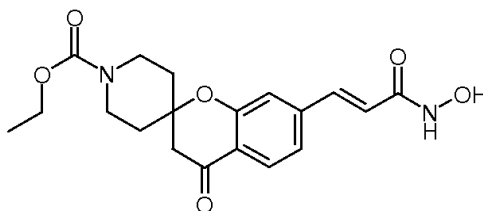
[0167] El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido blanco (540 mg, 72%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (427 mg, 63%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C dio la (E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (295 mg, 83%) como un sólido rojo claro.

15

Rend. = 36% (en 4 pasos)

LC-MS: Método F, rt = 8.1 min; (ES+) MH⁺: 407.0RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.74 (m, 1H), 7.45 (m, 6H), 7.38 (m, 2H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.20 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 1.80 (m, 4H).

20

Ejemplo 12: (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0168]**

30

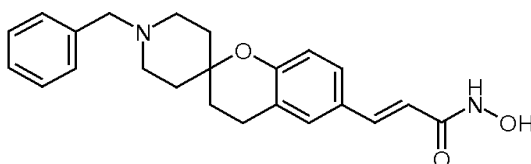
[0169] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico (1.12 g, 3.32 mmol) y cloroformiato de etilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (1.17 g, 94.5%). El éster metílico fue hidrolizado con hidruro de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-acrílico como un sólido blanco (800 mg, 71%). El ácido resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (750 mg, 73%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida (300 mg, 49%).

35

Rend. = 24% (en 4 pasos)

LC-MS: Método D, rt = 6.6 min; (ES+) MH⁺: 375.0RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.04 (q, J = 7 Hz, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.19 (bs, 2H), 2.84 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.19 (t, J = 7 Hz, 3H).

45

Ejemplo 13: (E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0170]**

50

PASO A

[0171] La 1'-bencil-6-bromo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona (2.42 g, 6.27 mmol) se disolvió en 20 ml de etanol y se agregó polvo de zinc (7.33 g, 113 mmol). Después de 20 min, se agregaron gota a gota 10 ml de HCl concentrado y la mezcla se agitó en 2 h. La mezcla se filtró y la solución resultante se llevo hasta un valor de pH de 8 con NH₃ acuoso (30%), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío. El producto crudo se trató con acrilato de metilo siguiendo el procedimiento para el Intermediario 1, Paso B, para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico. El compuesto (800 mg, 2.12 mmol) fue hidrolizado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco. El ácido resultante fue tratado con NH₂OTHP y luego desprotegido de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B-C, dando la (E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida, la cual se purificó mediante HPLC preparativa para dar 43 mg como su sal de trifluoroacetato.

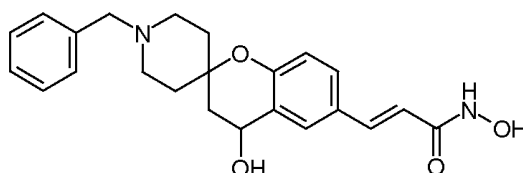
Rend. = 2% (en 5 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 10.3 min; (ES+) MH⁺: 379

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.63 (bs, 1H), 9.76 (bs, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.56 (m, 4H), 7.30 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.87 (m, 8H).

Ejemplo 14: (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0172]



PASO A

[0173] Una mezcla del clorhidrato de (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (60 mg, 0.14 mmol) y NaBH₄ (17.6 mg, 0.459 mmol) en 5 ml de metanol se agitó a TA. Después de 3 h, la solución se evaporó a vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar la (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (45 mg) como su sal de trifluoro acetato.

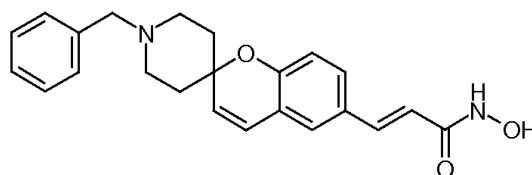
Rend. = 58%

LC-MS: Método E, rt = 9.2 min; (ES+) MH⁺: 395

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.64 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 7.50 (m, 8H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.71 (bs, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.25 (m, 4H), 1.98 (m, 6H).

Ejemplo 15: (E)-3-{1'-bencil-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0174]



PASO A

[0175] La 1'-bencil-6-bromo-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidina] (3.0 g, 7.7 mmol, Intermediario 3) se trató con acrilato de metilo de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso B, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (3.1 g). El Intermediario crudo se disolvió en 20 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno y se agregó p-TsOH (0.15 g, 0.79 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. Después de 16 h, la mezcla se vació en agua y se agregó una solución de hidruro de sodio al 10% hasta alcanzar un valor de pH neutro. La solución se extrajo con DCM, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada a vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna utilizando DCM/metanol (90/10) y luego hexano/acetato de etilo (70/30) como eluyente para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg).

Rend. = 5%

LC-MS: Método B, rt = 1.53 min; (ES+) MH⁺: 376

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.30 (m, 6H), 7.14 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.77 (m, 2H).

PASO B

[0176] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg, 0.4 mmol) fue hidrolizado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (71 mg, 49%). El producto se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (73 mg, 80%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-bencil-espiro[cromen-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (57 mg, 96%).

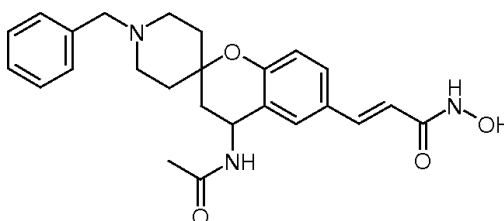
Rend. = 38% (en 3 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 13.8 min; (ES+) MH+: 377

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.76 (bs, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 7H), 6.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.09 (m, 4H).

Ejemplo 16: (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0177]



PASO A

[0178] Se agregó gota a gota 2 ml de ácido sulfúrico concentrado a una suspensión de 1'-bencil-6-bromo-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidina] (1.3 g, 3.3 mmol, Intermediario 3) en 50 ml de CH₃CN, manteniendo la temperatura entre -10°C y 0°C. La solución se agitó por 1 h a TA, luego se vació en agua fría, se llevó hasta un valor de pH alcalino con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se recolectaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto crudo se trató luego con acrilato de metilo de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso B, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.4 g, 3.22 mmol) como un sólido blanco.

Rend. = 98%

LC-MS: Método B, rt = 1.21 min; (ES+) MH+: 435

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.22 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.68 (m, 6H).

PASO B

[0179] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.2 g, 2.76 mmol) fue hidrolizado siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (950 mg, 82%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (624 mg, 53%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (40 mg, 7%) como su sal de clorhidrato.

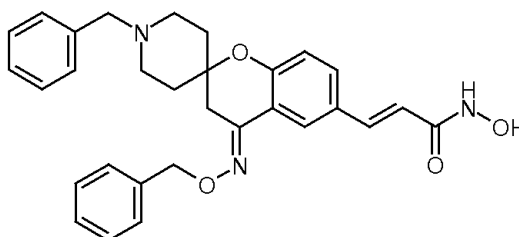
Rend. = 3% (en 3 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 9.1 min; (ES+) MH+: 436

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.72 (bs, 1H), 10.31 (bs, 1H), 8.35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.46 (m, 4H), 6.91 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.41 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.08 (m, 9H).

Ejemplo 17: (E)-3-{1'-bencil-4-benciloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0180]



[0181] Una mezcla del clorhidrato (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (150 mg, 0.35 mmol), $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$ (94 mg, 0.76 mmol) y piridina (61 μl , 0.700 mmol) en 10 ml de etanol se calentó a reflujo. Después de 2 h, la solución se enfrió hasta la TA y se evaporó a vacío. El residuo crudo se trituró con éter dietílico/agua 90/10 para dar la (E)-3-{1'-bencil-4-benciloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (55 mg) como una mezcla 70/30 de los dos isómeros (sales de clorhidrato).

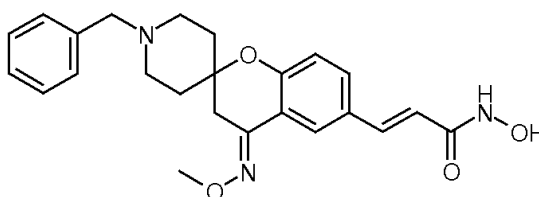
Rend. = 30%

LC-MS: Método D, $r_t = 7.5$ min; (ES+) MH^+ : 498

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.73 (bs, 1H), 10.49 (bs, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.42 (m, 9H), 7.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.00 (m, 4H).

Ejemplo 18: (E)-3-{1'-bencil-4-metiloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0182]



[0183] Una mezcla del clorhidrato de (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (150 mg, 0.35 mmol), $\text{NH}_2\text{OCH}_3\cdot\text{HCl}$ (63.5 mg, 0.76 mmol) y piridina (61 μl , 0.70 mmol) en 10 ml de etanol se calentó a reflujo. Después de 2 h, la solución se evaporó a vacío. El residuo crudo se trituró con éter dietílico/agua 90/10 para dar la (E)-3-{1'-bencil-4-metiloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (150 mg) como una mezcla 90/10 de los dos isómeros (sales de clorhidrato).

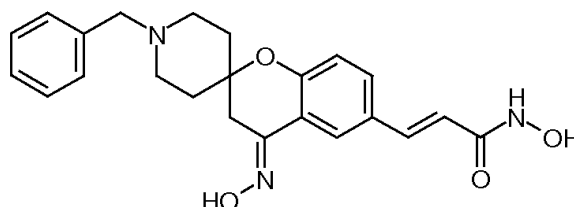
Rend. = 94%

LC-MS: Método E, $r_t = 10.8$ min; (ES+) MH^+ : 422

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.74 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.50 (m, 7H), 7.07 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.14 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.06 (m, 4H).

Ejemplo 19: (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0184]



[0185] Una mezcla del clorhidrato de (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (150 mg, 0.35 mmol), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (53 mg, 0.76 mmol) y piridina (61 μl , 0.700 mmol) en 10 ml de etanol se calentó a reflujo. Después de 2 h, la solución se evaporó a vacío. El residuo crudo se trituró con éter dietílico/agua 90/10 para dar la (E)-3-{1'-bencil-4-hidroxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (150 mg) como una mezcla 98/2 de los dos isómeros (sales de clorhidrato).

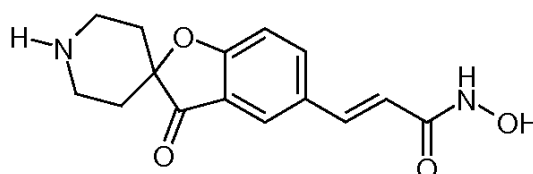
Rend. = 97%

LC-MS: Método E, $r_t = 9.7$ min; (ES+) MH^+ : 408

RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 11.57 (bs, 1H), 10.71 (bs, 1H), 10.32 (bs, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.52 (m, 7H), 7.01 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.11 (m, 4H).

Ejemplo 20: (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0186]



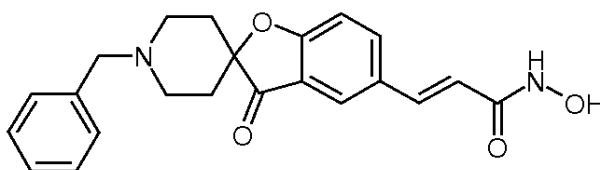
[0187] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico (100 mg, 0.258 mmol, Intermediario 4, Paso E) fue hidrolizado con hidruro de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico como un sólido blanco (95 mg, 98%). El producto se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (89 mg, 74%). Finalmente, la eliminación de los grupos protectores siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (14 mg, 23%) como su sal de clorhidrato. Rend. = 17% (en 3 pasos)

10 LC-MS: Método E, rt = 4.9 min; (ES+) MH⁺: 289

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.74 (bs, 1H), 8.96 (bs, 1H), 8.80 (bs, 1H), 8.02 (dd, J = 8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

15 **Ejemplo 21: (E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0188]



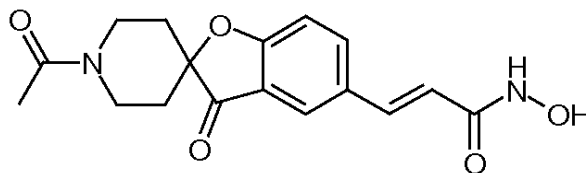
20 **[0189]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico (247 mg, 0.76 mmol, Intermediario 4) y bromuro de bencilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A (280 mg, 98%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico como un sólido blanco (249 mg, 93%). El ácido resultante fue tratado con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (62 mg, 20%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida como su sal de clorhidrato (30 mg, 50%). Rend. = 9% (en 4 pasos)

30 LC-MS: Método D, rt = 4.1 min; (ES+) MH⁺: 379

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.89 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 6.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 4 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

35 **Ejemplo 22: (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0190]

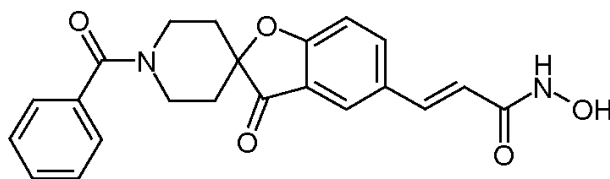


40 **[0191]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico (112 mg, 0.348 mmol, Intermediario 4) y cloruro de acetilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (100 mg, 87%). El grupo éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico como un sólido blanco (34 mg, 36%). El producto se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (25 mg, 56%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D y purificación por LC-MS dio la (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (4 mg).

50 Rend. = 2% (en 4 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 8.3 min; (ES+) MH⁺: 331

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.75 (bs, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.43 (bs, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (m, 4H).

Ejemplo 23: (E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0192]**

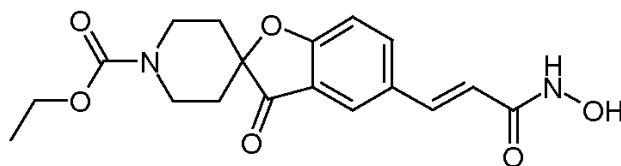
5

[0193] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico (100 mg, 0.309 mmol) y cloruro de benzoilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (110 mg, 91 %). El éster metílico fue hidrolizado con hidruro de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico como un sólido blanco (62 mg, 59%). El producto se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (48 mg, 61%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D dio la (E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida (14 mg, 35%).

Rend. = 11% (en 4 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 12.8 min; (ES+) MH⁺: 393RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.70 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (m, 6H), 7.37 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.50 (m, 4H), 1.83 (m, 4H).

20

Ejemplo 24: (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0194]**

25

[0195] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico (29 mg, 0.090 mmol, Intermediario 4) y cloroformiato de etilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido (30 mg, 93%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-acrílico como un sólido blanco (28 mg, 97%). El ácido resultante fue tratado con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (28 mg, 77%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-etiloxycarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida como su sal de clorhidrato (10.9 mg, 48%).

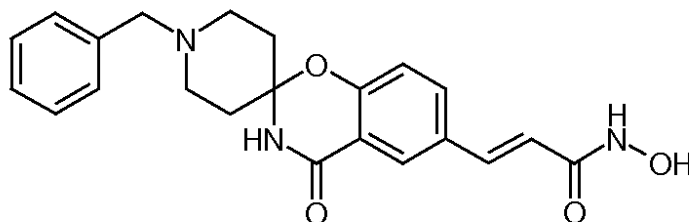
Rend. = 34% (en 4 pasos)

LC-MS: Método B, rt = 1.24 min; (ES+) MH⁺: 361RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.80 (bs, 1H), 8.03 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 4.06 (bs, 2H), 3.24 (bs, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7 Hz, 3H).

40

Ejemplo 25: (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

45

[0196]

50

PASO A

[0197] Una mezcla de 5-bromo salicilamida (2.5 g, 11.6 mmol), N-BOC-4-piperidona (2.30 g, 11.6 mmol) y pirrolidina (0.96 ml, 11.6 mmol) en 40 ml de tolueno se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h, la mezcla se enfrió hasta la TA, se vació en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución 2M de 150 ml de hidróxido de sodio y luego con 150 ml de HCl 2M, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se evaporó a vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna utilizando DCM/metanol 90/10 como eluyente, para dar 1.82 g del éster ter-butílico del ácido 6-bromo-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico como un sólido blanco (40%). La reacción con acrilato de metilo de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso B, dio el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.3 g, 71 %) como un sólido amarillo.

LC-MS: Método B, rt = 1.91 min; (ES+) MH+: 403

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.81 (s, 1H), 8.03 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.74 - 3.82 (m, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.00 - 3.24 (m, 2 H), 1.87 - 2.12 (m, 2H), 1.60 - 1.84 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

PASO B

[0198] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.20 g, 3.0 mmol) fue desprotegido con HCl de acuerdo al procedimiento para la preparación del Intermediario 1, Paso C, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (694 mg) como su sal de clorhidrato.

Rend. = 69%

LC-MS: Método B, rt = 0.84 min; (ES+) MH+: 303

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.20 (s, 1H), 9.01 (bs, 1H), 8.08 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.30 (bs, 2H), 3.16 (bs, 2H), 2.26 (bs, 2H), 2.09 (bs, 2H).

PASO C

[0199] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (0.28 g, 0.83 mmol) y bromuro de bencilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (145 mg, 45%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (110 mg, 79%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (50 mg, 36%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (12 mg, 27%) como su sal de clorhidrato.

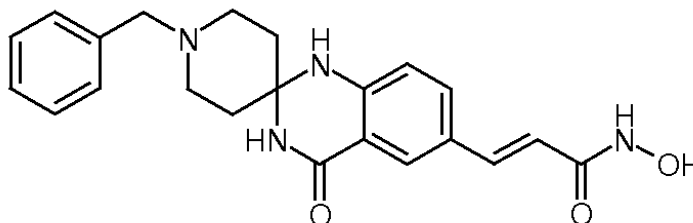
Rend. = 3% (en 4 pasos)

LC-MS: Método E, rt = 8.3 min; (ES+) MH+: 394

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.78 (bs, 1H), 9.96 (bs, 1H), 9.16 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.66 (m, 6H), 7.15 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.42 (bs, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.12 (m, 2H).

Ejemplo 26: (E)-3-{1-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6'-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0200]



PASO A

[0201] El anhídrido isatoico (5.0 g, 21 mmol) fue disuelto en amoníaco acuoso al 30% y se agitó a TA. Después de 2 h, la mezcla se vació en agua y se extrajo con DCM, se secó, se filtró y se evaporó a vacío para producir la 2-amino-5-bromo-benzamida (4.5 g, 100%), la cual se utilizó sin purificación adicional.

LC-MS: Método B, rt = 1.19 min; (ES+) MH+: 216

RMN-¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.40 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.62 (bs, 2H).

PASO B

[0202] La N-bencil-4-piperidona (1.76 g, 9.3 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) se agregaron a una solución de 2-amino-5-bromo-benzamida (2 g, 9.3 mmol) disuelto en 15 ml de ácido acético. La mezcla se agitó a TA por 2 h, luego se vació en agua con hielo y se llevó a un valor de pH de 8-9 con carbonato ácido de sodio saturado. El precipitado blanco se filtró y se lavó con agua, dando la 1-bencil-6'-bromo-3',4'-dihidro-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-4'-ona (1.05 g).

LC-MS: Método B, rt = 1.16 min; (ES+) MH+: 387

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.19 (bs, 1H), 7.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.00 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.70 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.38 (t, J = 6 Hz, 1H), 1.82 (m, 4H).

PASO C

[0203] El éster ter-butílico del ácido (E)-3-{1-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6'-il}-acrilico fue sintetizado comenzando a partir de la 1-bencil-6'-bromo-3',4'-dihidro-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-4'-ona (600 mg, 1.55 mmol) y el acrilato de ter-butilo de acuerdo al procedimiento descrito para el Intermediario 1, Paso B, dando 486 mg del producto.

Rend. = 72%

LC-MS: Método B, rt = 1.43 min; (ES+) MH+: 434

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.80 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 6, 1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

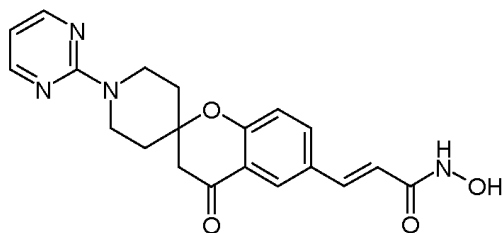
PASO D

[0204] El éster ter-butílico del ácido (E)-3-{1-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6'-il}-acrilico (480 mg, 1.08 mmol) se disolvió en una mezcla de 5 ml de DCM y TFA (0.82 ml). El ácido (E)-3-{1-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6'-il}-acrilico fue recuperado como un sólido blanco después de la evaporación a vacío (520 mg, 98%). El producto crudo se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6'-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (12 mg, 3%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D, dio la (E)-3-{1-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6'-il}-N-hidroxi-acrilamida (10 mg, 93%) como su sal de clorhidrato.

Rend. = 2% (en 3 pasos).

LC-MS: Método E, rt = 7.5 min; (ES+) MH+: 393

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.05 (bs, 1H), 10.36 (bs, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.64 (m, 5H), 7.09 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.80 (bs, 1H), 3.32 (m, 6H), 2.15 (m, 4H).

Ejemplo 27: (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0205]**

[0206] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico fue obtenido al hacer reaccionar el éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico (1.32 g, 3.92 mmol, Intermediario 1) con 2-cloro-pirimidina (0.536 g, 4.70 mmol) y TEA (1.36 ml, 9.8 mmol) en 20 ml de tolueno calentado a reflujo por 8 h. Las sales formadas fueron filtradas, el solvente se eliminó a vacío y el Intermediario se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: hexano/acetato de etilo 7:3 hasta acetato de etilo) dando un sólido blanco (530 mg, 36%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico como un sólido amarillo (400 mg, 80%). El ácido resultante fue tratado con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un aceite amarillo (180 mg, 35%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (50 mg, 34%).

Rend. = 3% (en 4 pasos)

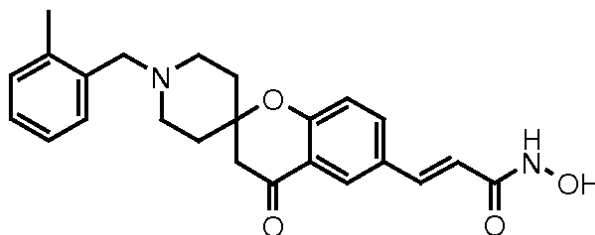
LC-MS: Método E, rt = 10.8 min; (ES+) MH+: 381

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.65 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 4, 1H), 6.46 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.99 (d, J = 13 Hz, 2H), 1.74 (t, J = 10 Hz, 2H).

Ejemplo 28: (E)-3-{1'-(2-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0207]

5



[0208] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro de 2-metil-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

10

LC-MS: Método I rt = 1.89; (ES+) MH+: 407

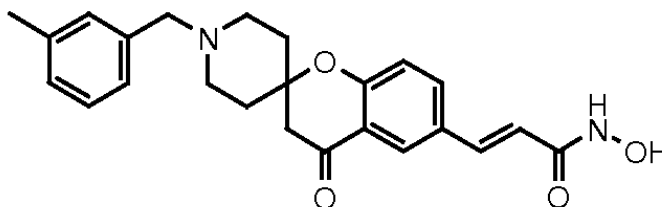
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.77-7.86 (m, 1H), 7.69-7.77 (m, 1H), 6.85-7.33 (m, 6H), 6.37 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.34- 2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.80-2.03 (m, 2H), 1.40-1.78 (m, 2H).

15

Ejemplo 29: (E)-3-{1'-(3-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0209]

20



[0210] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el cloruro de 3-metil-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

25

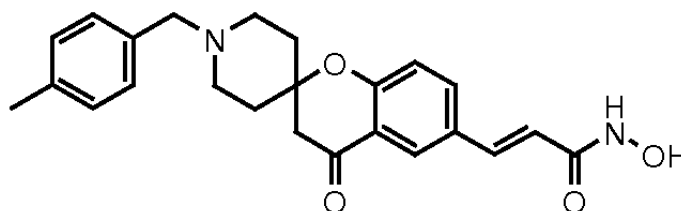
LC-MS: Método G, rt = 1.36; (ES+) MH+: 407

RMN ¹H (DMSO-d₆ 373K) δ (ppm): 7.90 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.51 , 2.35 Hz, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.22 (bs, 4H), 2.91 (bs, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13-2.25 (m, 4H).

Ejemplo 30: (E)-3-{1'-(4-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

30

[0211]



35

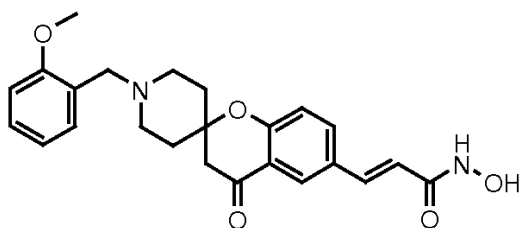
[0212] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el cloruro de 4-metil-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

40

LC-MS: Método G, rt = 1.35; (ES+) MH+: 407

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.85 (s, 1H), 7.63-7.81 (m, 1H), 7.38 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.08 (d, J = 11.15 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.55 (bs, 2H), 2.28-2.41 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.79-2.03 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 2H).

45

Ejemplo 31: (E)-3-{1'-(2-metoxi-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0213]**

5

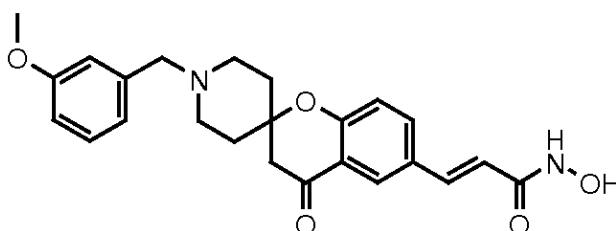
[0214] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro 2-metoxi-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

10

LC-MS: Método G, rt = 1.29; (ES+) MH+: 423

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.79 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.51, 2.05 Hz, 1H), 7.14-7.42 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 7.41, 1.03 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 1.81-2.03 (m, 2H), 1.59-1.81 (m, 2H).

15

Ejemplo 32: (E)-3-{1'-(3-metoxi-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0215]**

20

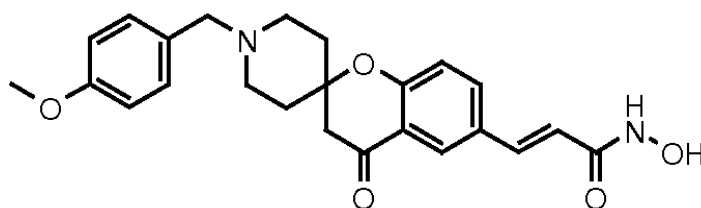
[0216] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el cloruro de 3-metoxi-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

25

LC-MS: Método G, rt = 1.29; (ES+) MH+: 423

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.77 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.80, 2.35 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.07 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.61-6.96 (m, 3H), 6.35 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.52-2.64 (m, 2H), 2.27-2.45 (m, 2H), 1.82-2.04 (m, 2H), 1.58-1.81 (m, 2H).

30

Ejemplo 33: (E)-3-{1'-(4-metoxi-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0217]**

35

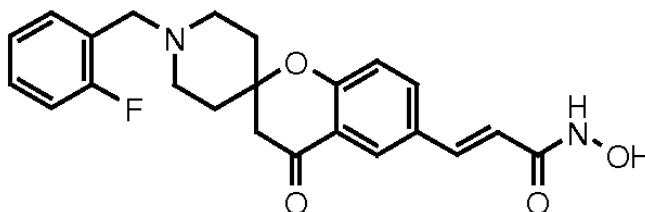
[0218] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro 4-metoxi-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

40

LC-MS: Método G, rt = 1.28; (ES+) MH+: 423

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.79 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.80, 2.35 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.04 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.35 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.29-2.41 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 2H).

45

Ejemplo 34: (E)-3-{1'-(2-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0219]**

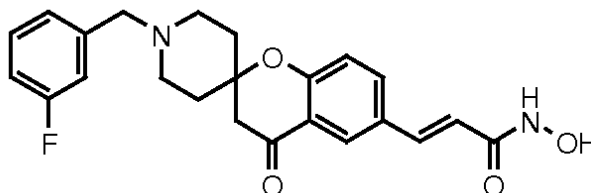
5

[0220] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro del 2-fluoro-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

10

LC-MS: Método I, $r_t = 1.72$; (ES+) MH⁺: 411

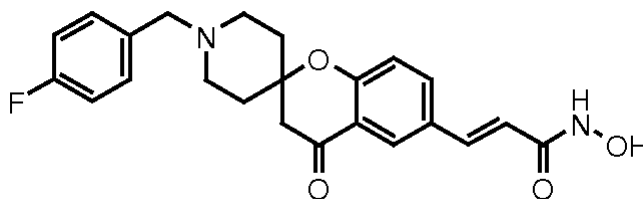
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.78 (d, J = 1.91 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.66, 1.91 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.56, 1.91 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.08-7.25 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 15.26 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.53-2.67 (m, 2H), 2.31 -2.46 (m, 2H), 1.81 -2.02 (m, 2H), 1.58-1.81 (m, 2H).

Ejemplo 35: (E)-3-{1'-(3-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0221]**

[0222] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro de 3-fluoro-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

LC-MS: Método G, $r_t = 1.24$; (ES+) MH⁺: 411

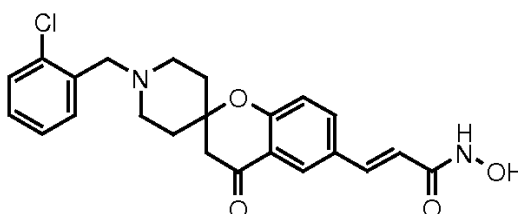
RMN ¹H (DMSO-d₆ 373K) δ (ppm): 7.90 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 7.16-7.31 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.31 (bs, 2H), 3.20 (bs, 4H), 2.91 (bs, 2H), 2.11 -2.26 (m, 4H).

Ejemplo 36: (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0223]**

[0224] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el cloruro de 4-fluoro-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

LC-MS: Método G $r_t = 1.27$; (ES+) MH⁺: 411

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.79 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.21 (d, J = 16.43 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.55-2.60 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 2H), 1.82-1.97 (m, 2H), 1.61 -1.79 (m, 2H).

Ejemplo 37: (E)-3-{1'-(2-cloro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0225]**

45

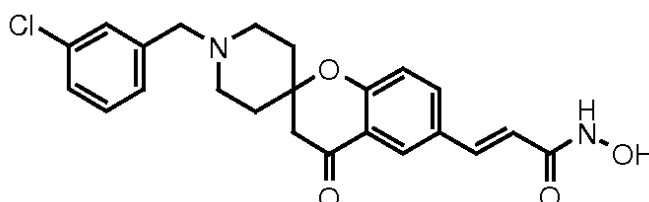
[0226] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro de 2-cloro-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

LC-MS: Método G, rt = 1.29; (ES+) MH+: 427

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.79 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.48, 1.91 Hz, 1H), 7.38-7.46 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H), 7.19 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.55-2.67 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 2H), 1.84-2.02 (m, 2H), 1.62-1.83 (m, 2H).

Ejemplo 38: (E)-3-{1'-(3-cloro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

10 **[0227]**



15 **[0228]** El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el bromuro de 3-cloro-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

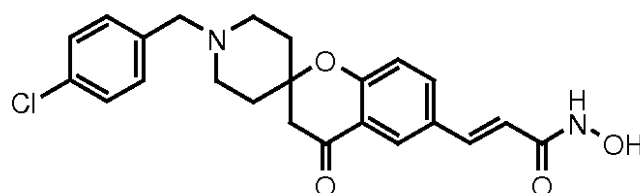
LC-MS: Método G, rt = 1.37; (ES+) MH+: 427

20 RMN ¹H (DMSO-d₆ 373K) δ (ppm): 7.91 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.38-7.52 (m, 3H), 7.12 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.28 (bs, 2H), 3.18 (bs, 4H), 2.91 (bs, 2H), 2.04-2.25 (m, 4H).

Ejemplo 39: (E)-3-{1'-(4-cloro-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0229]

25



30 **[0230]** El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el cloruro de 4-cloro-bencilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

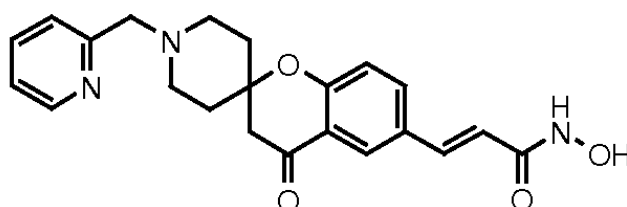
LC-MS: Método G, rt = 1.41; (ES+) MH+: 427

35 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.65-7.79 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 4H), 7.08 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.54-2.59 (m, 2H), 2.31-2.44 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.62-1.78 (m, 2H).

Ejemplo 40: (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0231]

40



PASO A

45 **[0232]** Una suspensión del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg, 0.44 mmol, Intermediario 1) en 7 ml de DCM se trató con TEA (0.49 ml, 3.52 mmol) y clorhidrato de 2-(clorometil)piridina (145 mg, 0.89 mmol), y se agitó a TA por 48 h. Se agregó una cantidad catalítica de yoduro de potasio y la reacción se agitó a TA toda la noche. La mezcla se lavó luego con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 96:4:0.2) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-

50

acrílico (136 mg).

Rend. = 78%

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.48 (ddd, J = 4.70, 1.76, 0.88 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 6.46, 2.05 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.70, 1.91 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.63 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.41, 4.92, 1.17 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 2H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.76 (ddd, J = 14.38, 10.86, 4.11 Hz, 2H).

PASO B

- 10 **[0233]** Se agregó hidróxido de sodio 4M (0.104 ml, 0.416 mmol) a una solución del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (136 mg, 0.347 mmol) en 2 ml de dioxano y 1 ml de agua, y la mezcla resultante se agitó a TA toda la noche. El pH se llevó a 5 con HCl 1M, la mezcla se concentró a vacío y el residuo se cargó sobre un cartucho SCX. Después de lavar con metanol, el ácido (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue eluido con hidróxido de amonio al 3% en metanol. Se utilizaron 134 mg del compuesto crudo en el siguiente paso sin purificación adicional.
- 15 Rend. = cuantitativo

PASO C

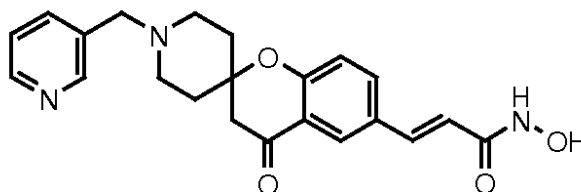
- 20 **[0234]** El ácido (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (133 mg, compuesto crudo del PASO B) se disolvió en 4 ml de DCM y TEA (0.098 ml, 0.704 mmol). Se agregaron EDC (101 mg, 0.53 mmol) HOBT (71 mg, 0.53 mmol) y NH₂OTHP (49 mg, 0.42 mmol), la mezcla se agitó a TA toda la noche y luego se dividió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 96:4:0.2) y la (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/éter dietílico por 4 h. El precipitado se filtró y se lavó con DCM para dar la (E)-3-{1'-(piridin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida como su di-clorhidrato (66 mg, polvo blanco).
- 25 Rend. = 41% (2 pasos)

LC-MS: Método G, rt = 0.98; (ES+) MH⁺: 394

- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.94 (bs, 1H), 8.69 (ddd, J = 4.77, 1.69, 0.88 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 7.92, 1.76 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.66, 1.91 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.63, 4.99, 1.17 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.23-3.48 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 1.94-2.36 (m, 4H).

- 35 **Ejemplo 41: (E)-3-{1'-(piridin-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0235]



- 40 **[0236]** El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el clorhidrato de 3-(clorometil)piridina de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 40. El compuesto del título fue obtenido como su sal de di-clorhidrato.

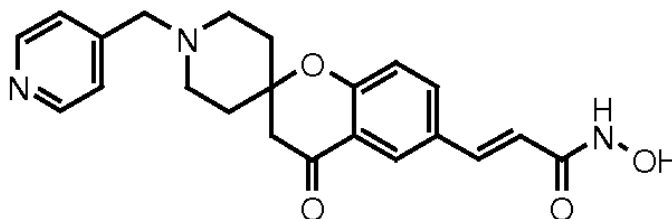
LC-MS: Método G, rt = 2.12; (ES+) MH⁺: 394

- 45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.93 (bs, 1H), 11.58 (bs, 1H), 9.03 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 8.84 (dd, J = 5.28, 1.17 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.74-7.99 (m, 3H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.04-3.53 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.04-2.32 (m, 4H).

- Ejemplo 42: (E)-3-{1'-(piridin-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0237]

50



- [0238]** El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el clorhidrato de 4-(clorometil)piridina de acuerdo al

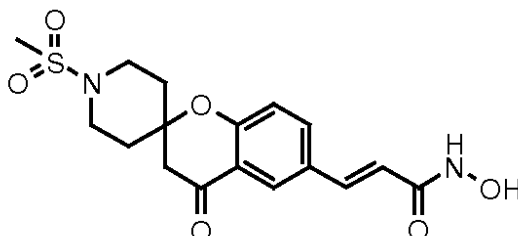
procedimiento descrito en el Ejemplo 40. El compuesto del título fue obtenido como su sal de di-clorhidrato.

LC-MS: Método G, $r_t = 1.72$; (ES+) MH⁺: 394

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 12.26 (bs, 1H), 11.92 (bs, 1H), 8.75-9.05 (m, 2H), 8.08-8.35 (m, 2H), 7.72-8.02 (m, 2H), 7.44 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.28 (bs, 4H), 2.89 (bs, 2H), 2.20 (bs, 4H).

Ejemplo 43: (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0239]



PASO A

[0240] Se agregaron TEA (0.185 ml, 1.33 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.067 ml, 0.88 mmol) a una suspensión del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg, 0.44 mmol, Intermediario 1) en 3 ml de DCM, y la mezcla se agitó a TA toda la noche. El solvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 97:3) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (162 mg).

Rend. = 97%

RMN ¹H (CDCl₃-d) δ (ppm): 8.05 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.61, 2.35 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.14 (td, J = 12.03, 2.64 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.09-2.29 (m, 2H), 1.73-1.93 (m, 2H).

PASO B

[0241] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (162 mg, 0.42 mmol) fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (147 mg, 96%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D, dio el producto crudo, el cual se purificó mediante LC-MS preparativa dando 35 mg de la (E)-3-{1'-metansulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida.

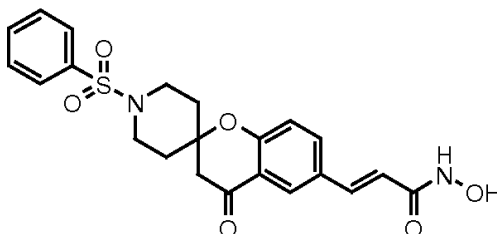
Rend. = 21 % (en 3 pasos).

LC-MS: Método G, $r_t = 1.24$; (ES+) MH⁺: 381

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.65 (bs, 1H), 7.90 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.66, 1.91 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.32-3.48 (m, 2H), 2.98-3.16 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 5H), 1.93-2.14 (m, 2H), 1.67-1.93 (m, 2H).

Ejemplo 44: (E)-3-{1'-fenilsulfonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

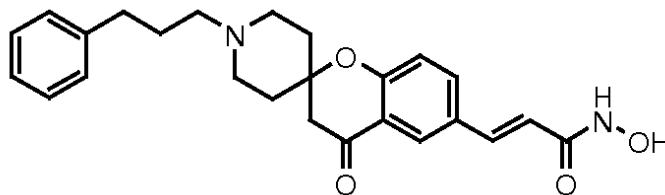
[0242]



[0243] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el cloruro de fenilsulfonilo de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 43. El compuesto del título se trituroó con éter dietílico e isopropanol, y se obtuvo como un sólido blanco.

LC-MS: Método G, $r_t = 1.78$; (ES+) MH⁺: 443

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.64 (bs, 1H), 7.86 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.55-7.82 (m, 6H), 7.40 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.43-3.58 (m, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.61 (td, J = 11.81, 1.91 Hz, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 1.68-1.91 (m, 2H).

Ejemplo 45: (E)-3-{1'-(3-fenil-propil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0244]**

5 PASO A

[0245] Se agregaron TEA (0.185 ml, 1.33 mmol) y (3-bromopropil)benceno (0.134 ml, 0.88 mmol) a una suspensión del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg, 0.44 mmol, Intermediario 1) en 3 ml de DCM, y la mezcla se agitó a TA por 24 h y luego a reflujo por 18 h. El solvente se eliminó y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 97:3) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(3-fenil-propil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (173 mg) como un aceite amarillo.
Rend. = 94%

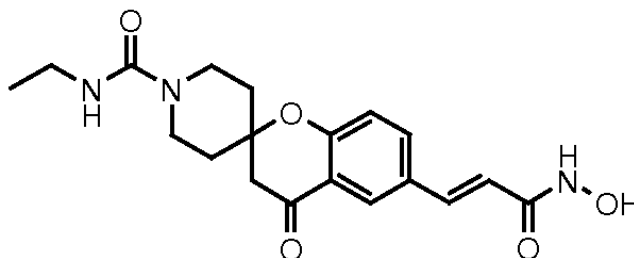
15 PASO B

[0246] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(3-fenil-propil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (173 mg, 0.41 mmol) fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, dando el ácido (E)-3-{1'-(3-fenil-propil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (165 mg, 98%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-(3-fenil-propil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. La eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso D, dio la sal de clorhidrato de (E)-3-{1'-(3-fenil-propil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida como un sólido blanco (48 mg).

Rend. = 26% (en 2 pasos).

LC-MS: Método G, rt = 1.41; (ES+) MH⁺:421

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.81 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.80, 2.05 Hz, 1H), 7.09-7.38 (m, 6H), 7.05 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.53-2.65 (m, 4H), 2.13-2.45 (m, 4H), 1.82-1.98 (m, 2H), 1.54-1.81 (m, 4H).

Ejemplo 46: (E)-3-{1'-etilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0247]**

PASO A

[0248] Se agregaron TEA (0.185 ml, 1.33 mmol) e isocianato de etilo (38 mg, 0.53 mmol) a una suspensión del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg, 0.44 mmol, Intermediario 1) en DCM (4 ml), y la mezcla se agitó a TA por 1.5 h. La mezcla se dividió entre carbonato ácido de sodio acuoso (solución saturada) y DCM, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 97:3:0.3) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-etilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg).

Rend. = 92%

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.99 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 7.34, 2.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 5.28 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.87 (m, 2H), 2.96-3.20 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 1.74-1.98 (m, 2H), 1.46-1.73 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.04 Hz, 3H).

50 PASO B

[0249] Se agregó hidróxido de sodio 4M (0.148 ml, 0.591 mmol) a una solución del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-etilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (220 mg, 0.591 mmol) en 3 ml de dioxano y 3 ml de agua, y la mezcla se agitó a TA por 1 h. Se agregó hidróxido de sodio 4M adicional (0.073 ml) y la mezcla se agitó por 2 h adicionales. El dioxano se eliminó a vacío y el residuo se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se filtró para dar el ácido (E)-3-{1'-etilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico. Se disolvieron 163 mg del compuesto crudo en una mezcla de 3 ml de DCM y TEA (0.126 ml, 0.91 mmol). Se agregaron EDC (174 mg, 0.91 mmol) y HOBT (61 mg, 0.45 mmol) a 0°C, y la solución resultante se agitó a TA por 1 h. Se agregó NH₂OTHP

(66 mg, 0.56 mmol) y la mezcla se agitó a TA por 4 h, y luego se lavó con solución acuosa al 5% de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 97:3:0.3) y la (E)-3-{1'-etilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl 4M en dioxano por 2 h. El precipitado se filtró y se lavó con DCM para dar el compuesto del título como un polvo amarillo pálido (118 mg).

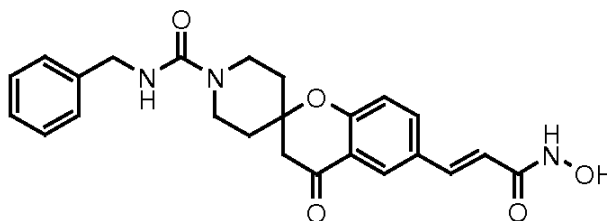
Rend. = 53% (en 3 pasos)

LC-MS: Método G, rt = 1.09; (ES+) MH+:374

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.89 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.66, 1.61 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.52-3.80 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.04 (q, J = 7.34 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.73- 1.97 (m, 2H), 1.41 -1.72 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.19 Hz, 3H).

Ejemplo 47: (E)-3-{1'-bencilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0250]



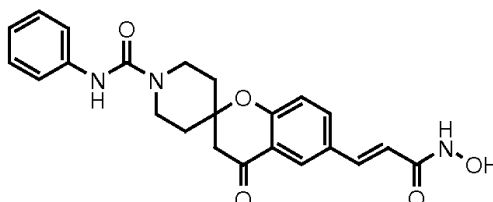
[0251] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el isocianato de bencilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 46. El compuesto del título fue obtenido como un polvo amarillo pálido.

LC-MS: Método G, rt = 1.64; (ES+) MH+:436

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.20-10.33 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.80, 1.76 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.64-3.90 (m, 2H), 3.03- 3.31 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 1.79-2.00 (m, 2H), 1.52-1.77 (m, 2H).

Ejemplo 48: (E)-3-{1'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0252]



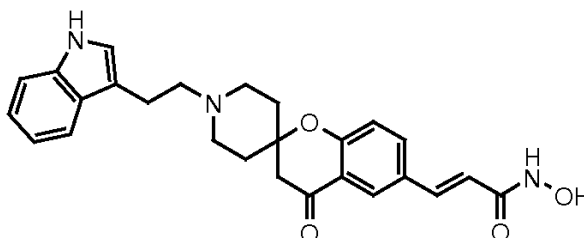
[0253] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1) y el isocianato de fenilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 46. El compuesto del título fue cristalizado a partir de CH₃CN y se obtuvo como un sólido blanco.

LC-MS: Método G, rt = 1.64; (ES+) MH+:422

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.92, 1.76 Hz, 1H), 7.35-7.59 (m, 3H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.78-7.02 (m, 1H), 6.42 (d, J = 15.26 Hz, 1H), 3.76-4.02 (m, 2H), 3.14-3.34 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 1.85-2.06 (m, 2H), 1.58-1.84 (m, 2H).

Ejemplo 49: (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0254]



PASO A

[0255] Se agregaron TEA (0.46 ml, 3.3 mmol) y 3-(2-bromoetil)-1H-indol (193 mg, 0.863 mmol) a una suspensión del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (220 mg, 0.66 mmol, Intermediario 1) en 5 ml de DCM, y la mezcla se agitó a TA toda la noche. El DCM se evaporó y el residuo se disolvió en DMF y se calentó a 60°C toda la noche. La mezcla se dividió entre agua y acetato de etilo, y la fase

acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recolectadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 94:6:0.2) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman,2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (130 mg).

Rend. = 45%

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.73 (bs, 1H), 7.92-8.02 (m, 2H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.00- 7.09 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 1H), 6.56 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.78-2.99 (m, 4H), 2.59-2.78 (m, 4H), 2.35-2.48 (m, 2H), 1.86-2.06 (m, 2H), 1.63-1.86 (m, 2H).

PASO B

10

[0256] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (129 mg, 0.29 mmol) fue hidrolizado con hidróxido de sodio 4M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (109 mg, 87%). El producto se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dando la (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. La eliminación del

15

[0257] grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C dio la (E)-3-{1'-[2-(1H-indol-3-il)etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida, la cual se purificó mediante LC-MS preparativa y se obtuvo como su sal de trifluoroacetato (37 mg, sólido blanco).

20

Rend. = 26% (en 2 pasos).

LC-MS: Método G, rt = 1.38; (ES+) MH+:446

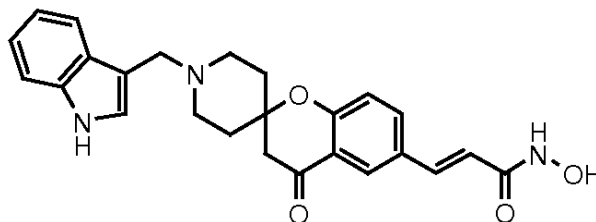
25

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.96 (bs, 1H), 10.67 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 9.03 (bs, 1H), 7.80-7.98 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.03 (t, J = 6.90 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.52-3.69 (m, 2H), 3.19-3.36 (m, 4H), 3.04-3.19 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.15-2.35 (m, 2H), 1.79-2.09 (m, 2H).

Ejemplo 50: (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0258]

30



PASO A

35

[0259] Una mezcla del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (170 mg, 0.564 mmol, Intermediario 1 base libre), AcOH (0.039 ml, 0.67 mmol), y HCHO (35% en H₂O, 0.055 ml, 0.67 mmol) en 8 ml de metanol y 2 ml de dioxano se agitó a TA por 20 min y luego se trató con indol (94 mg, 0.80 mmol). La solución resultante se agitó a TA toda la noche y luego se agregaron 0.02 ml adicionales de HCHO. Después de calentar a 50°C por 4 h, el solvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 96:4:0.4) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico como un sólido blanco (140 mg).

40

Rend. = 58%

45 PASO B

[0260] Se agregó hidróxido de sodio 4M (0.081 ml, 0.325 mmol) a una solución del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (140 mg, 0.325 mmol) en 2 ml de dioxano y 1 ml de agua, y la mezcla se agitó a TA por 10 h. El pH se llevó a 4 con HCl 2M y el solvente se eliminó a vacío para dar el ácido (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico. Se disolvieron 135 mg del compuesto crudo en 12 ml de THF. Se agregaron TEA (0.092 ml, 0.66 mmol), EDC (126 mg, 0.66 mmol) HOBT (44 mg, 0.33 mmol) y NH₂OTHP (48 mg, 0.41 mmol) y la mezcla se agitó a TA toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se dividió entre DCM y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 96:4:0.4). La (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida resultante se disolvió en DCM y se trató con HCl/éter dietílico por 3 h. El precipitado se filtró y se lavó con DCM para dar el clorhidrato de (E)-3-{1'-(1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como un sólido blanco (40 mg).

50

55

Rend. = 26% (en 3 pasos)
LC-MS: Método G, rt = 1.35; (ES+) MH+:432

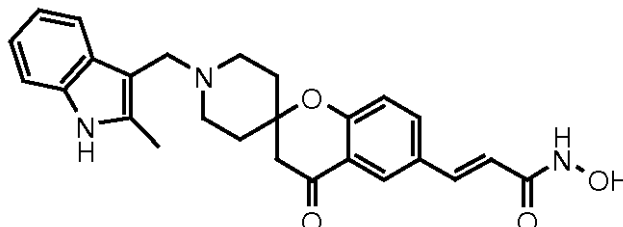
60

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.88 (bs, 1H), 7.67-7.91 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 6.88-7.11 (m, 3H), 6.34 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.80 (s, 2H),

2.56-2.69 (m, 2H), 2.30-2.44 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 2H), 1.57-1.78 (m, 2H).

Ejemplo 51: (E)-3-{1'-(2-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0261]



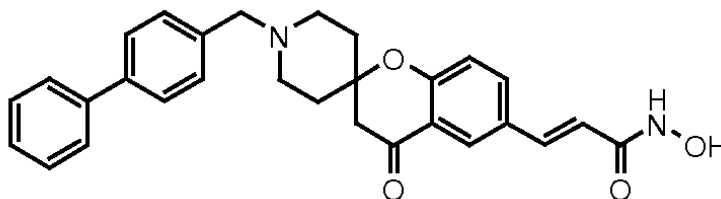
[0262] El compuesto del título fue preparado comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 1, base libre) y el 2-metil-indol, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 50. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato (60 mg, sólido rosa).

LC-MS: Método G, $r_t = 1.38$; (ES+) MH+:446

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.76 (s, 1H), 7.60-7.82 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 6.87-7.11 (m, 4H), 6.29 (d, $J = 15.85$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.43 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 2H).

Ejemplo 52: (E)-3-{1'-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0263]



[0264] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (135 mg, 0.45 mmol, Intermediario 1, base libre) y el cloruro de 4-fenil-bencilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (200 mg, 95%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio 4M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido amarillo (145 mg, 75%). El producto resultante se trató con NH_2OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dando la (E)-3-{1'-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dio el clorhidrato de (E)-3-{1'-(bifenil-4-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (87 mg) como un sólido blanco.

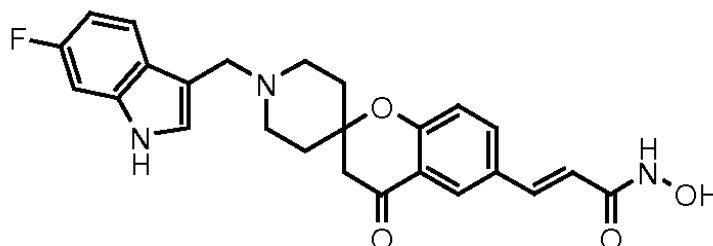
Rend. = 54% (en 2 pasos)

LC-MS: Método G, $r_t = 2.50$; (ES+) MH+:469

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.70 (bs, 1H), 10.59 (bs, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.63-7.96 (m, 8H), 7.30-7.59 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 8.51$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 15.55$ Hz, 1H), 4.41 (bs, 2H), 3.11-3.35 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 1.99-2.32 (m, 4H).

Ejemplo 53: (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0265]



PASO A

[0266] Una mezcla del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (170 mg, 0.564 mmol, Intermediario 1, base libre), AcOH (0.051 ml, 0.90 mmol), y HCHO (35% en H_2O , 0.07 ml, 0.847 mmol) en 12 ml de metanol y 3 ml de dioxano se agitó a TA por 20 min y luego se trató con 6-fluoro-1H-indol (100 mg, 0.734 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C por 1 h. El solvente se evaporó luego, el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaHCO_3 acuosa al 5% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a

vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol/NH₄OH 97:3:0.3) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico como un sólido café (140 mg).

Rend. = 55%

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.94 (bs, 1H), 7.85-8.10 (m, 2H), 7.49-7.76 (m, 2H), 7.22 (d, J = 1.17 Hz, 1H), 6.96-7.17 (m, 2H), 6.71 -6.96 (m, 1H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (bs, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.55-2.71 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 2H), 1.80-2.02 (m, 2H), 1.58-1.80 (m, 2H).

PASO B

10 **[0267]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico (130 mg, 0.29 mmol) fue hidrolizado con hidróxido de sodio 4M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico como un sólido amarillo (95 mg, 76%). El producto se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dando la (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. La eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dio la (E)-3-{1'-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida que se purificó mediante LC-MS preparativa y se obtuvo como su sal de trifluoroacetato (15 mg, sólido blanco).

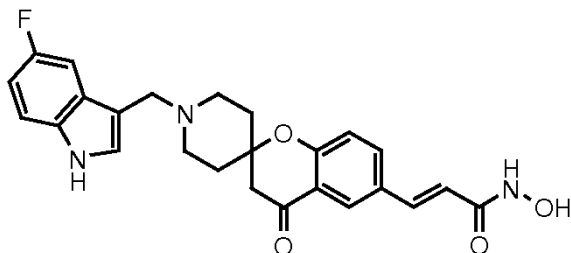
20 Rend. = 13% (en 2 pasos).

LC-MS: Método G, rt = 1.32; (ES+) MH+:450

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.53 (s, 1H), 10.67 (bs, 1H), 9.27 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 -7.87 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 16.43 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 9.83, 2.20 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.94-7.07 (m, 1H), 6.43 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 4.40-4.66 (m, 2H), 3.13-3.35 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.12- 2.34 (m, 2H), 1.74-1.98 (m, 2H).

Ejemplo 54: (E)-3-{1'-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

30 **[0268]**



35 **[0269]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico (135 mg, 0.45 mmol, Intermediario 1, base libre) y el 5-fluoro-1H-indol, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 50, Paso A (170 mg, 85%). El éster metílico fue hidrolizado con hidróxido de sodio 4M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrilico (100 mg, 63%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dando la (E)-3-{1'-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 40, Paso C, dio el clorhidrato de (E)-3-{1'-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (76 mg) como un sólido blanco.

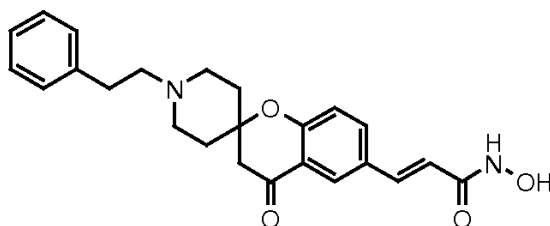
45 Rend. = 35% (en 4 pasos)

LC-MS: Método G, rt = 1.39; (ES+) MH+:450

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.44-11.72 (m, 1H), 10.69 (bs, 1H), 9.95 (bs, 1H), 7.75-7.99 (m, 2H), 7.59-7.75 (m, 2H), 7.33-7.55 (m, 2H), 7.13 (m, J = 8.51 Hz, 1H), 7.01 (td, J = 9.17, 2.49 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 4.11 Hz, 2H), 3.23-3.39 (m, 2H), 3.05-3.23 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.13-2.35 (m, 2H), 1.89-2.13 (m, 2H).

Ejemplo 55: (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0270]



55

PASO A

[0271] Una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-[4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (2.0 g, 5.9 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) en una solución de carbonato de potasio 1M (30 ml) se agitó por 10 minutos, luego se agregó DCM (3 x 30 ml) para extraer la base libre correspondiente. La fase orgánica se secó y se concentró hasta 50 ml, luego se agregaron subsecuentemente fenilacetaldehído (0.79 ml, 7.10 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.88 g, 8.88 mmol). La mezcla se agitó por 3 h, se lavó con agua, el valor de pH se ajustó a 8 con amoniaco acuoso. El producto se extrajo con DCM y la solución orgánica se secó y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99:1 hasta 97:3) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.72 g) como un sólido amarillo claro.

Rend. = 72%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.98 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.39, 2.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.14 - 7.33 (m, 5 H), 7.10 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.61 - 2.80 (m, 4 H), 2.56 (dd, J = 9.54, 6.31 Hz, 2 H), 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 1.83 - 2.00 (m, 2 H), 1.61 - 1.82 (m, 2 H).

PASO B

[0272] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.70 g, 4.19 mmol) se disolvió en 20 ml de ácido acético. Se agregaron 20 ml de HCl 6M y la suspensión resultante se calentó a 85°C por 4 h, luego los solventes se evaporaron y el residuo se secó a vacío, dando el ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.73 g) como un sólido amarillo claro (sal de clorhidrato).

Rend. = 97%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.21 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.80 - 8.13 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.23 - 7.43 (m, 5 H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.43 - 3.62 (m, 2 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.98 - 3.15 (m, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 1.97 - 2.30 (m, 4 H)

PASO C

[0273] El ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (1.71 g, 4.00 mmol) obtenido en el Paso B fue suspendido en 50 ml de DCM. Se agregaron TEA (0.84 ml, 6.0 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (1.62 g) como un sólido amarillo claro.

Rend. = 83%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.10 (bs, 1H), 7.91 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.13 - 7.34 (m, 5 H), 7.10 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.43 Hz, 1H), 4.91 (bs, 1H), 3.81 - 4.14 (m, 1H), 3.44 - 3.68 (m, 1H), 2.85 (s, 2 H), 2.54 - 2.81 (m, 6 H), 2.32 - 2.46 (m, 2 H), 1.83 - 2.07 (m, 2 H), 1.48 - 1.81 (m, 8 H).

PASO D

[0274] HCl 4M en dioxano (3 ml, 12 mmol) fue agregado gota a gota a una solución de la (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (1.60 g, 3.26 mmol) en 50 ml de DCM. Después de 4 h de agitación, el precipitado formado se filtró, se lavó con DCM, se secó a vacío, luego se trituró con éter dietílico y finalmente se recolectó (1.19 g) como un sólido blanco (sal de clorhidrato).

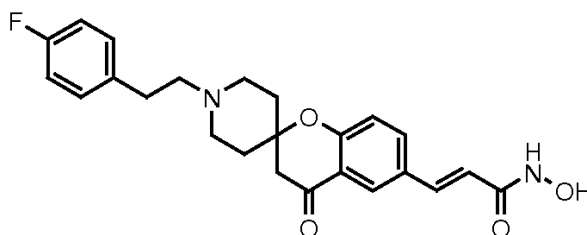
Rend. = 82%

LC-MS: Método G, rt = 1.32 min; (ES+) MH⁺: 407

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.21 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 7.80 - 8.13 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.23 - 7.43 (m, 5 H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.43 - 3.62 (m, 2 H), 3.33 - 3.43 (m, 2 H), 3.15 - 3.25 (m, 2 H), 2.98 - 3.15 (m, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 1.97 - 2.30 (m, 4 H).

Ejemplo 56: (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0275]



PASO A

[0276] Se agregaron carbonato de potasio (414 mg, 3 mmol) y 1-(2-bromo-etil)-4-fluoro-benceno (0.21 ml, 1.5 mmol) a una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-[4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (254 mg, 0.752 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) en 10 ml de acetona. La mezcla se agitó a 50°C por 54 h, luego el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó, luego se evaporó y el

residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99:1 hasta 98:2) para dar 300 mg del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido amarillo claro.

Rend. = 94%

- 5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.87 - 8.06 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 2 H), 6.91 - 7.14 (m, 3 H), 6.56 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.60 - 2.78 (m, 4 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.30 - 2.47 (m, 2 H), 1.82 - 1.99 (m, 2 H), 1.57 - 1.82 (m, 2 H).
PASO B

- 10 **[0277]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (295 mg, 0.697 mmol) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando 307 mg del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido anaranjado claro (sal de clorhidrato).
Rend. = 99%

- 15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.16 (bs, 1H), 10.61 (bs, 1H), 8.03 (dd, J = 8.51, 2.05 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 2 H), 7.03 - 7.27 (m, 3 H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.41 - 3.57 (m, 2 H), 3.00 - 3.25 (m, 6 H), 2.94 (s, 2 H), 2.00 - 2.31 (m, 4 H).

PASO C

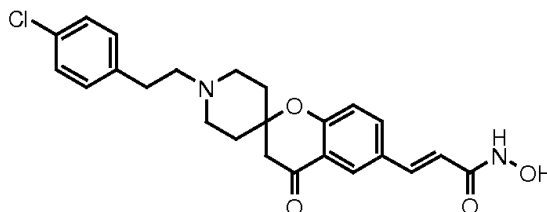
- 20 **[0278]** El ácido (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (300 mg, 0.673 mmol) fue suspendido en 10 ml de DCM. Se agregó TEA (0.14 ml, 1 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (230 mg) como un sólido amarillo. El derivado de ácido hidroxámico protegido fue disuelto en 10 ml de DCM y se trató con HCl 4M en dioxano (1 ml, 4 mmol). Después de 1 h los solventes se evaporaron, el residuo se trató con NaHCO₃ 1M, se extrajo con DCM, el cual se secó y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99:1 hasta 90:10) para dar un sólido anaranjado (95 mg) como la base libre.
Rend. = 34% en 2 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.37 min; (ES+) MH⁺: 425

- 30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.64 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H), 7.89 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.66, 1.91 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.19 - 7.36 (m, 2 H), 6.96 - 7.17 (m, 3 H), 6.41 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 2.84 (s, 2 H), 2.53 - 2.79 (m, 6 H), 2.31 - 2.46 (m, 2 H), 1.80 - 2.00 (m, 2 H), 1.56 - 1.80 (m, 2 H).

Ejemplo 57: (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

- 35 **[0279]**



PASO A

- 40 **[0280]** El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando 1-(2-bromo-etil)-4-cloro-benceno (0.15 ml, 1.5 mmol) como se describe en el Ejemplo 56, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (204 mg) como un sólido amarillo claro.
Rend. = 93%

- 45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.89 - 8.06 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.29 (m, 4 H), 7.10 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.69 - 2.78 (m, 2 H), 2.59 - 2.69 (m, 2 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.31 - 2.47 (m, 2 H), 1.82 - 1.99 (m, 2 H), 1.61 - 1.78 (m, 2 H).

50 PASO B

- [0281]** El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (200 mg, 0.455 mmol) fue hidrolizado como es descrito en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (206 mg) como un sólido amarillo claro (sal de clorhidrato).
Rend. = 98%

- 55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.17 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 8.03 (dd, J = 8.51, 1.76 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.43 (m, J = 8.51 Hz, 2 H), 7.33 (m, J = 8.51 Hz, 2 H), 7.18 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.33 - 3.58 (m, 4 H), 2.99 - 3.25 (m, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 2.15 - 2.34 (m, 2 H), 1.94 - 2.15 (m, 2 H).

60 PASO C

[0282] El ácido (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (200 mg, 0.433 mmol) se suspendió en 10 ml de DCM (10 ml). Se agregó TEA (0.09 ml, 0.6 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(4-cloro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (130 mg) como un sólido amarillo. El compuesto fue luego disuelto en DCM (5 ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando el ácido hidroxámico requerido como un sólido amarillo claro (89 mg, sal de clorhidrato).

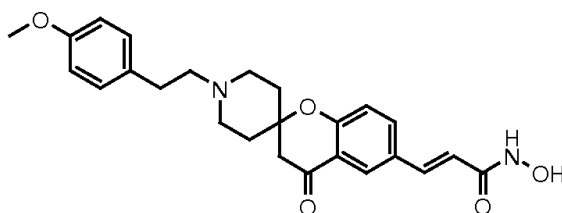
Rend. = 44% en 2 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.61 min; (ES+) MH+: 441

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.84 (bs, 2 H), 7.72 - 8.00 (m, 2 H), 7.38 - 7.57 (m, 3 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.02 - 3.54 (m, 8 H), 2.93 (s, 2 H), 1.94 - 2.35 (m, 4 H).

Ejemplo 58: (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0283]



PASO A

[0284] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando 1-(2-bromo-etil)-4-metoxi-benceno (0.16 ml, 1.5 mmol) como se describe en el Ejemplo 56, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (181 mg) como un sólido blanco.

Rend. = 83%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.87 - 8.09 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 6.99 - 7.22 (m, 3 H), 6.73 - 6.91 (m, 2 H), 6.56 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.58 - 2.71 (m, 4 H), 2.54 (bs, 2 H), 2.31 - 2.46 (m, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 2 H), 1.59 - 1.81 (m, 2 H).

PASO B

[0285] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (176 mg, 0.404 mmol) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (171 mg) como un sólido blanco (sal de clorhidrato).

Rend. = 92%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.28 (bs, 1H), 10.32 (bs, 1H), 7.86 - 8.15 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.08 - 7.35 (m, 3 H), 6.79 - 7.07 (m, 2 H), 6.47 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.74 (s, 3 H), 3.36 - 3.53 (m, 2 H), 3.05 - 3.20 (m, 4 H), 2.77 - 3.05 (m, 4 H), 2.13 - 2.26 (m, 2 H), 1.90 - 2.13 (m, 2 H).

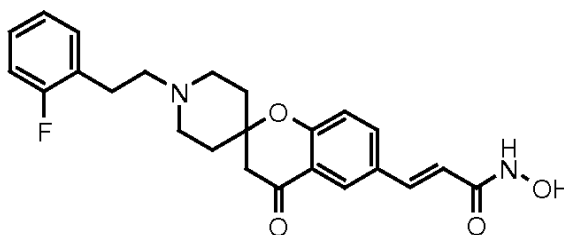
PASO C

[0286] El ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (165 mg, 0.360 mmol) fue suspendido en 5 ml de DCM. Se agregó TEA (0.075 ml, 0.54 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (163 mg) como un sólido amarillo. El compuesto fue luego disuelto en 5 ml de DCM (5 ml) y se trató con HCl 4M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando el ácido hidroxámico deseado como un sólido amarillo claro (103 mg, sal de clorhidrato).

Rend. = 63% en 2 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.43 min; (ES+) MH+: 437

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.63 (bs, 2 H), 7.78 - 7.99 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 7.08 - 7.28 (m, 3 H), 6.78 - 7.04 (m, 2 H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.74 (s, 3 H), 3.11 - 3.55 (m, 6 H), 2.95 - 3.09 (m, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 2.01 - 2.30 (m, 4 H).

Ejemplo 59: (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0287]**

5

PASO A

[0288] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando 1-(2-bromo-etil)-2-fluoro-benceno (0.16 ml, 1.5 mmol) como se describe en el Ejemplo 56, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (181 mg) como un sólido blanco.

10

Rend. = 83%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.98 (dq, J = 4.55, 2.30 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.20 - 7.39 (m, 2 H), 7.09 - 7.16 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 2.53 - 2.71 (m, 4 H), 2.41 (td, J = 10.93, 2.20 Hz, 2 H), 1.82 - 1.98 (m, 2 H), 1.62 - 1.81 (m, 2 H).

15

PASO B

[0289] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (176 mg, 0.416 mmol) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (171 mg) como un sólido blanco (sal de clorhidrato).

20

Rend. = 95%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.19 (bs, 1H), 10.54 (bs, 1H), 8.03 (dd, J = 8.51, 2.05 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.30 - 7.51 (m, 2 H), 7.04 - 7.30 (m, 3 H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.44 - 3.65 (m, 2 H), 3.34 - 3.44 (m, 2 H), 3.03 - 3.25 (m, 4 H), 2.94 (s, 2 H), 1.98 - 2.30 (m, 4 H).

25

PASO C

[0290] El ácido (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (165 mg, 0.370 mmol) fue suspendido en 5 ml de DCM. Se agregó TEA (0.075 ml, 0.54 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (163 mg) como un sólido amarillo. El compuesto fue luego disuelto en 5 ml de DCM y tratado con HCl 4M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando el ácido hidroxámico como un sólido amarillo claro (103 mg, sal de clorhidrato).

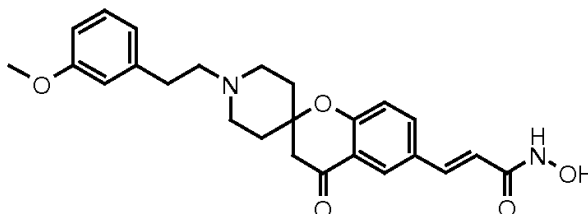
30

Rend. = 63% en 2 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.43 min; (ES+) MH⁺: 425

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-Cl₆) δ (ppm): 10.33 - 11.30 (m, 2 H), 7.78 - 8.02 (m, 2H), 7.29 - 7.54 (m, 3 H), 7.08 - 7.28 (m, 3 H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.21 - 3.43 (m, 3 H), 3.03 - 3.21 (m, 3 H), 2.93 (s, 2 H), 2.00 - 2.30 (m, 4 H).

40

Ejemplo 60: (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0291]**

45

PASO A

[0292] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando el 1-(2-bromo-etil)-3-metoxi-benceno (0.16 ml, 1.5 mmol) como se describe en el Ejemplo 56, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (181 mg) como un sólido blanco.

50

Rend. = 83%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.90 - 8.06 (m, 2 H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.22 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 6.69 - 6.89 (m, 3 H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.53 - 2.79 (m, 6 H), 2.31 - 2.47 (m, 2 H), 1.82 - 2.00 (m, 2 H), 1.60 - 1.82 (m, 2 H).

55

PASO B

[0293] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (176 mg, 0.404 mmol) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (171 mg) como un sólido blanco (sal de clorhidrato).

Rend. = 92%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.18 (bs, 1H), 10.11 (bs, 1H), 7.84 - 8.13 (m, 2 H), 7.61 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.92 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 6.75 - 6.98 (m, 3 H), 6.47 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.76 (s, 3 H), 3.44 - 3.61 (m, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.09 - 3.26 (m, 2 H), 2.97 - 3.07 (m, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.18 - 2.36 (m, 2 H), 1.93 - 2.18 (m, 2 H).

PASO C

[0294] El ácido (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (165 mg, 0.360 mmol) fue suspendido en DCM (5 ml). Se agregó TEA (0.075 ml, 0.54 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (163 mg) como un sólido amarillo. El compuesto fue luego disuelto en 5 ml de DCM y tratado con HCl 4M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando un sólido amarillo claro (103 mg, sal de clorhidrato).

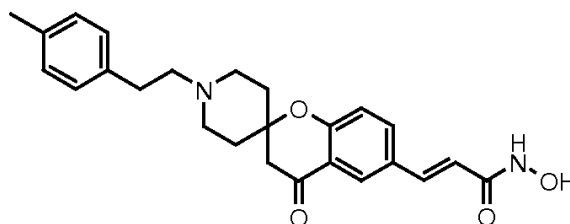
Rend. = 63% en 2 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.46 min; (ES+) MH⁺: 437

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.33 - 11.30 (m, 2 H), 7.78 - 8.02 (m, 2 H), 7.29 - 7.54 (m, 3 H), 7.08 - 7.28 (m, 3 H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H) 3.78 (s, 3 H), 3.43 - 3.56 (m, 2 H), 3.21 - 3.43 (m, 3 H), 3.03 - 3.21 (m, 3 H), 2.93 (s, 2 H), 2.00 - 2.30 (m, 4 H).

Ejemplo 61: (E)-3-{1'-[2-(4-metil-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0295]



PASO A

[0296] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (253 mg, 0.749 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando el 1-(2-bromo-etil)-4-metil-benceno (0.23 ml, 1.5 mmol) como se describe en el Ejemplo 56, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metil-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (282 mg) como un sólido café claro.

Rend. = 90%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.98 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.10, 2.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 6.96 - 7.24 (m, 5 H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.59 - 2.79 (m, 4 H), 2.53 - 2.59 (m, 2 H), 2.33 - 2.46 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.82 - 1.99 (m, 2 H), 1.60 - 1.82 (m, 2 H).

PASO B

[0297] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metil-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (270 mg, 0.644 mmol) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metil-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (279 mg) como un sólido amarillo (sal de clorhidrato).

Rend. = 98%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 12.23 (bs, 1H), 10.40 (bs, 1H), 8.03 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.05 - 7.35 (m, 5 H), 6.47 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.40 - 3.63 (m, 2 H), 3.33 - 3.40 (m, 2 H), 3.22 (d, J = 13.50 Hz, 2 H), 2.96 - 3.06 (m, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.13 - 2.27 (m, 2 H), 1.95 - 2.14 (m, 2 H).

PASO C

[0298] El ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metil-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (257 mg, 0.581 mmol) fue suspendido en 5 ml de DCM. Se agregó TEA (0.12 ml, 0.87 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(4-metil-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (265 mg) como un sólido amarillo. El producto resultante se disolvió en 5 ml DCM y se trató con HCl 4M en dioxano (0.5 ml, 2 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando el ácido hidroxámico deseado como un sólido amarillo claro (204 mg, sal de clorhidrato).

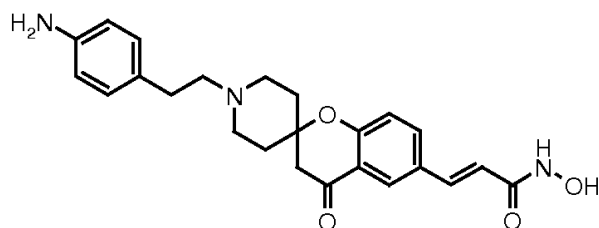
Rend. = 77% en 2 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.26 min; (ES+) MH⁺: 421

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.66 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.80, 1.76 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.03 - 7.29 (m, 5 H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.40 - 3.56 (m, 2 H), 3.24 - 3.40 (m, 2 H), 3.10 - 3.24 (m, 2 H), 2.96 - 3.10 (m, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.15 - 2.26 (m, 2 H), 1.99 - 2.15 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 62:** (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0299]



10 PASO A

[0300] El éster metílico del ácido (E)-3-[4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (337 mg, 1.00 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando el 1-(2-bromo-etil)-4-nitro-benceno (460 mg, 2 mmol) como se describe en el Ejemplo 56, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (420 mg) como un sólido marron claro.

Rend. = 93%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.14 (m, 2 H), 7.98 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.39, 2.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.53 (m, 2 H), 7.10 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3 H), 2.86 - 2.95 (m, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 2.58 - 2.71 (m, 4 H), 2.31 - 2.48 (m, 2 H), 1.82 - 2.03 (m, 2 H), 1.56 - 1.82 (m, 2 H).

20

PASO B

[0301] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (377 mg, 0.833 mmol) se disolvió en acetato de etilo. Se agregó SnCl₂·2H₂O (753 mg, 3.35 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo por 12 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la solución se trató con una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio y carbonato de sodio, y la fase orgánica se separó, se secó y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99:1 hasta 97:3) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (225 mg) como un sólido marron claro.

Rend. = 65%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.98 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.39, 2.05 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 6.85 (m, 2 H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 6.33 - 6.51 (m, 2 H), 4.78 (bs, 2 H), 3.72 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 2.54 - 2.76 (m, 6 H), 2.31 - 2.46 (m, 2 H), 1.90 (d, J = 13.50 Hz, 2 H), 1.53 - 1.82 (m, 2 H).

35 PASO C

[0302] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (100 mg, 0.238 mmol) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (114 mg) como un sólido amarillo (sal de di-clorhidrato).

Rend. = 100%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.54 (bs, 1H), 8.03 (dd, J = 9.10, 2.35 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.27 (m, 2 H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 7.13 (m, 2 H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.18 - 3.49 (m, 5 H), 3.15 (bs, 1H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 1.96 - 2.27 (m, 4 H).

45 PASO D

[0303] El ácido (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (108 mg, 0.225 mmol) fue suspendido en 5 ml de DCM. Se agregó TEA (0.09 ml, 0.67 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (37 mg) como un sólido amarillo, el cual se disolvió luego en 3 ml de DCM y se trató con HCl 4M en dioxano (0.1 ml, 0.4 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando un sólido amarillo claro (28 mg, sal de di-clorhidrato).

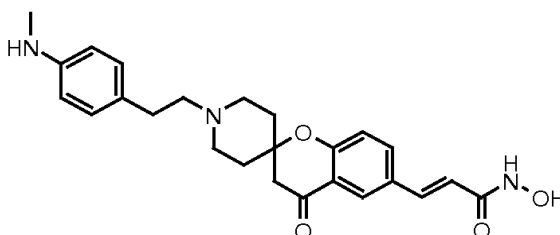
Rend. = 26% en 2 pasos.

LC-MS: Método H, rt = 2.24 min; (ES+) MH⁺: 422

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.40 - 11.35 (m, 2 H), 7.89 - 8.05 (m, 1H), 7.69 - 7.89 (m, 1H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2 H), 7.23 - 7.32 (m, 2 H), 7.18 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.42 - 3.56 (m, 2 H), 3.30 - 3.40 (m, 2 H), 3.06 - 3.28 (m, 4 H), 2.93 (s, 2 H), 2.03 - 2.29 (m, 4 H).

60

Ejemplo 63: (E)-3-{1'-[2-(4-metilamino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida
[0304]



5

[0305] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-amino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (118 mg, 0.281 mmol), obtenido como se describe en el Ejemplo 62, Paso B, se trató con HCHO acuoso (0.024 ml, 0.322 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.42 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metilamino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (37 mg) como un sólido amarillo. El éster fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[2-(4-metilamino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (42 mg) como un sólido amarillo (sal de di-clorhidrato). El ácido se suspendió en 3 ml de DCM, se agregó TEA (0.04 ml, 0.28 mmol) y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[2-(4-metilamino-fenil)-etil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (18 mg) como un sólido amarillo claro. El ácido hidroxámico protegido fue disuelto en DCM (3 ml) y tratado con HCl 4M en dioxano (0.1 ml, 0.4 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando un sólido amarillo claro (9 mg, sal de di-clorhidrato).

10

15

Rend. = 7% en 4 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.37 min; (ES+) MH+: 436

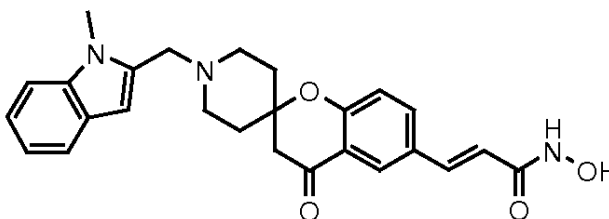
20

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.64 (bs, 2 H), 7.72 - 8.01 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.28 (m, 2 H), 6.91 - 7.23 (m, 3 H), 6.45 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.41 - 3.55 (m, 2 H), 3.11 - 3.41 (m, 4 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 2.81 (s, 3 H), 2.02 - 2.29 (m, 4 H).

Ejemplo 64: (E)-3-{1'-[1-metil-1H-indol-2-ilmetil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

25

[0306]



30

[0307] Una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) en carbono de sodio 1M, se agitó por 10 minutos, luego se extrajo con DCM y se trató con N-metil-indol-2-carbaldeído (95 mg, 0.60 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (159 mg, 0.750 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-[1-metil-1H-indol-2-ilmetil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (179 mg) como un sólido blanco. El éster resultante fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-[1-metil-1H-indol-2-ilmetil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (187 mg) como un sólido anaranjado (sal de clorhidrato). El producto fue suspendido en 3 ml de DCM, se agregó TEA (0.08 ml, 0.58 mmol), y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-[1-metil-1H-indol-2-ilmetil]-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (37 mg) como un sólido amarillo claro. El compuesto fue luego disuelto en 3 ml de DCM y tratado con HCl 4M en dioxano (0.1 ml, 0.4 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando un sólido amarillo claro después del tratamiento acuoso y cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99:1 hasta 95:5) (7 mg, base libre).

35

40

Rend. = 3% en 4 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.33 min; (ES+) MH+: 446

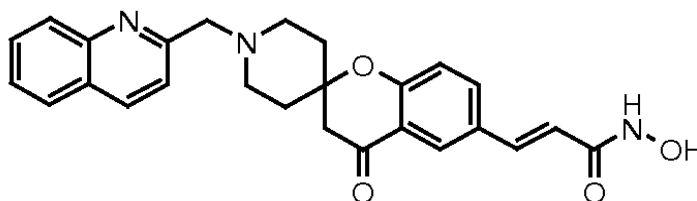
45

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.83 - 7.99 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.36, 1.32 Hz, 1H), 7.27 - 7.57 (m, 3 H), 7.04 - 7.19 (m, 2 H), 6.86 - 7.04 (m, 1H), 6.41 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.76 (s, 3 H), 3.68 (s, 2 H), 2.85 (s, 2 H), 2.54 - 2.70 (m, 2 H), 2.33 - 2.48 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 1.58 - 1.83 (m, 2 H).

50

Ejemplo 65: (E)-3-{1'-(quinolin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0308]



5

[0309] Una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) en carbonato de sodio 1M, se agitó por 10 minutos, luego se extrajo con DCM y se trató con quinolin-2-carbaldehído (96 mg, 0.61 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (159 mg, 0.750 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(quinolin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (196 mg) como un sólido amarillo. El éster fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(quinolin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (190 mg) como un sólido anaranjado (sal de clorhidrato). El ácido fue suspendido en 5 ml de DCM, se agregó TEA (0.16 ml, 1.16 mmol), y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-(quinolin-2-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (162 mg) como un sólido amarillo. El compuesto fue luego disuelto en 5 ml de DCM y tratado con HCl 4M en dioxano (0.4 ml, 1.6 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando un sólido amarillo (145 mg, sal de di-clorhidrato).

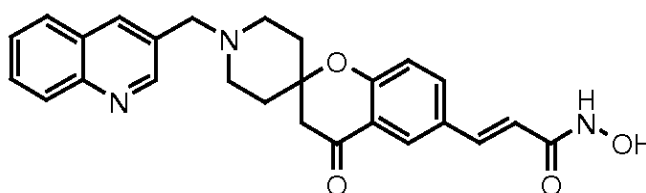
Rend. = 56% en 4 pasos.

20 LC-MS: Método G, rt = 1.35 min; (ES+) MH⁺: 444

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.94 (bs, 1H), 8.52 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.01 - 8.18 (m, 2 H), 7.77 - 8.01 (m, 4 H), 7.70 (ddd, J = 8.22, 7.04, 1.17 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.77 (s, 2 H), 3.37 - 3.54 (m, 4 H), 2.98 (s, 2 H), 2.06 - 2.34 (m, 4 H).

25 **Ejemplo 66: (E)-3-{1'-(quinolin-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0310]



30 [0311] El compuesto del título fue preparado de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 65, comenzando a partir del Intermediario 1 (169 mg, 0.500 mmol, sal de clorhidrato) y obteniendo un sólido blanco (94 mg, sal de di-clorhidrato).

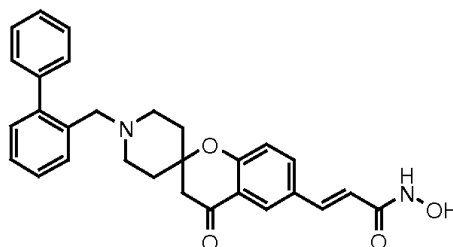
Rend. = 36% en 4 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.04 min; (ES+) MH⁺: 444

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.28 (bs, 1H), 9.25 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.92 Hz, 1H), 7.82 - 8.00 (m, 3H), 7.69 - 7.82 (m, 1H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.46(d, J = 15.55 Hz, 1H), 4.66 (bs, 2 H), 3.15 - 3.33 (m, 4 H), 2.90 (s, 2 H), 1.96 - 2.37(m, 4 H).

40 **Ejemplo 67: (E)-3-{1'-(bifenil-2il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0312]



50

55 [0313] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (169 mg, 0.500 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue alquilado utilizando el 2-fenilbromuro de bencilo (0.18 ml, 1.0 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(bifenil-2il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (163 mg) como un sólido blanco. El Intermediario fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(bifenil-2il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (162 mg) como un sólido blanco (sal de clorhidrato). El ácido fue suspendido en 5 ml de DCM, se agregó TEA (0.07 ml, 0.47 mmol), y la solución clara se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el

Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-(bifenil-2-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (163 mg) como un sólido amarillo claro. El compuesto se disolvió en 5 ml de DCM y tratado con HCl 4M en dioxano (0.4 ml, 1.6 mmol) como se describe en el Ejemplo 55, Paso D, dando un sólido amarillo claro (114 mg, sal de clorhidrato).

5 Rend. = 45% en 4 pasos.

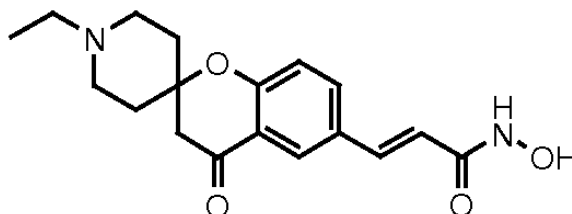
LC-MS: Método G, rt = 1.61 min; (ES+) MH+: 469

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.76 - 7.84 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 8.36, 1.32 Hz, 1H), 7.14 - 7.55 (m, 10 H), 7.03 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.42 (s, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.38 - 2.47 (m, 2 H), 2.10 - 2.37 (m, 2 H), 1.78 - 1.98 (m, 2 H), 1.57 - 1.77 (m, 2 H).

10

Ejemplo 68: (E)-3-{1'-etil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0314]



15

[0315] Una suspensión del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (338 mg, 1.00 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) en carbonato de sodio 1M se agitó por 10 minutos, luego se extrajo con DCM y se trató con acetaldehído (88 mg, 2.0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg, 1.5 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-etil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (200 mg) como un aceite amarillo. El éster fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-etil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (210 mg) como un sólido blanco (sal de clorhidrato). El ácido resultante fue suspendido en 7 ml de DCM, se agregó TEA, y la solución clara resultante se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-etil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (180 mg) como un sólido amarillo claro. El compuesto se disolvió en 6 ml de DCM y tratado con HCl 1M en éter dietílico (6 ml, 6 mmol) como se describe en el Ejemplo 2, Paso D, dando un sólido amarillo claro (114 mg, sal de clorhidrato).

20

25

Rend. = 31 % en 4 pasos.

LC-MS: Método H, rt = 2.05 min; (ES+) MH+: 331

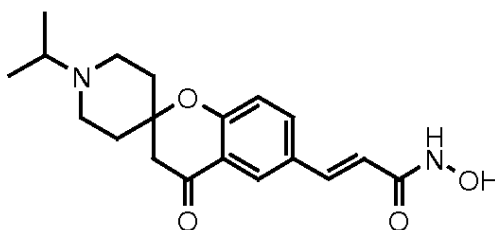
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.70 (bs, 1H), 10.22 (bs, 1H), 7.71 - 8.01 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 0 H), 3.27 - 3.46 (m, 2 H), 3.00 - 3.27 (m, 4 H), 2.92 (s, 2 H), 1.96 - 2.29 (m, 4 H), 1.26 (t, J = 7.34 Hz, 3 H).

30

Ejemplo 69: (E)-3-{1'-isopropil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

35

[0316]



40

[0317] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (500 mg, 1.48 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue suspendido en acetonitrilo (65 ml). Se agregaron subsecuentemente carbonato de potasio (818 mg, 5.92 mmol) y yoduro de isopropilo (523 mg, 3.07 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C por 14 horas. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se evaporaron, y el residuo aceitoso crudo (575 mg) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-isopropil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (475 mg) como un sólido anaranjado (sal de clorhidrato). El ácido resultante fue suspendido en 16 ml de DCM, se agregó 0.30 ml de TEA, y la solución clara resultante se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-isopropil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido anaranjado (314 mg). El compuesto se disolvió en 4 ml de DCM y tratado con HCl 1M en éter dietílico (6 ml, 6 mmol) como se describe en el Ejemplo 2, Paso D, dando un sólido rosa claro (192 mg, sal de trifluoroacetato) después de la purificación mediante HPLC preparativa.

45

50

Rend. = 28% en 4 pasos.

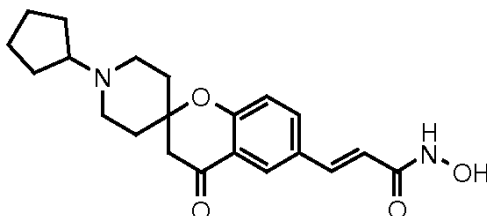
LC-MS: Método G, rt = 0.87 min; (ES+) MH+: 345

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.67 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 7.92 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.51 ,

2.05 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.40 - 3.73 (m, 1H), 3.27 - 3.40 (m, 2 H), 3.02 - 3.26 (m, 2 H), 2.94 (s, 2 H), 2.13 - 2.34 (m, 2 H), 1.83 - 2.13 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6.46 Hz, 6 H).

5 **Ejemplo 70: (E)-3-{1'-ciclopentil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0318]



10 [0319] El éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (500 mg, 1.48 mmol, Intermediario 1, sal de clorhidrato) fue suspendido en acetonitrilo (65 ml). Se agregaron subsecuentemente carbonato de potasio (818 mg, 5.92 mmol) y bromuro de ciclopentilo (882 mg, 5.92 mmol) y la mezcla se calentó a 75°C por 14 horas. El solvente se evaporó luego y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, el cual se secó y se evaporó. El sólido anaranjado crudo (540 mg) fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 55, Paso B, dando 500 ml del ácido (E)-3-{1'-ciclopentil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (500 mg) como un sólido marrón claro. El ácido fue suspendido en 16 ml de DCM, se agregó 0.30 ml de TEA y la solución clara resultante se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-ciclopentil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido anaranjado (360 mg). El ácido hidroxámico protegido fue disuelto en 4 ml de DCM y tratado con HCl 1M en éter dietílico (4 ml, 4 mmol) como se describe en el Ejemplo 2, Paso D, dando un sólido rosa claro (247 mg, sal de trifluoroacetato) después de la purificación mediante HPLC preparativa.

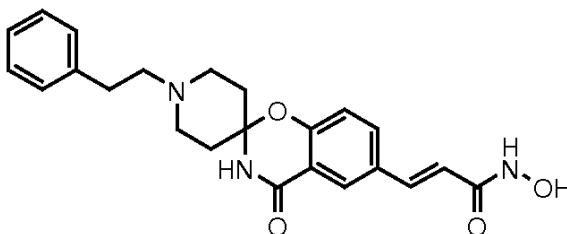
Rend. = 35% en 4 pasos.

LC-MS: Método G, rt = 1.06 min; (ES+) MH⁺: 371

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.67 (bs, 1H), 9.26 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.46 (d, 1 J = 15.85 Hz 1H), 7.19 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.55 - 3.71 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 2 H), 3.08-3.26 (m, 2 H), 2.96 (s, 2 H), 2.14 - 2.27 (m, 2 H), 1.82-2.10 (m, 4 H), 1.66-1.79 (m, 3H), 1.51 -1.66 (m, 3 H).

30 **Ejemplo 71: (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0320]



PASO A

40 [0321] El clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (obtenido como se describe en el Ejemplo 25, Paso B, 300 mg, 0.886 mmol) se disolvió en 30 ml de metanol. El pH fue ajustado a 5 con ácido acético e hidróxido de sodio 1M en metanol, y luego se agregaron fenil-acetaldehído (128 mg, 1.06 mmol) y NaCNBH₃ (67 mg, 1.06 mmol). La mezcla se agitó toda la noche a TA, luego el solvente se eliminó y el residuo se dividió entre NaHCO₃ acuoso al 5% y DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 95:5) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (322 mg).

Rend. = 92%

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.67-2.88 (m, 4H), 2.54-2.62 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 2H), 1.93-2.11 (m, 2H), 1.67-1.93 (m, 2H).

PASO B

55 [0322] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (292 mg, 0.719 mmol) fue suspendido en 5 ml de dioxano y 5 ml de agua. Se agregó 0.93 ml de hidróxido de sodio 1M y la mezcla resultante se agitó toda la noche a TA. La mezcla se neutralizó con HCl 1M y se concentró a vacío. El pH se llevó a 4 con HCl 1M y el sólido resultante se decantó y se secó para dar el ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (265 mg).

60 Rend. = 94%

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12.30 (bs, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.99 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.66, 2.20 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H), 7.09 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 2.57-3.02 (m, 6H), 1.65-2.45 (m, 6H).

5 PASO C

[0323] El ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (240 mg, 0.612 mmol) se disolvió en 20 ml de DCM y TEA (0.17 ml, 1.23 mmol). Se agregaron EDC (169 mg, 0.88 mmol), HOBT (119 mg, 0.88 mmol) y NH_2OTHP (86 mg, 0.74 mmol) y la mezcla se agitó a TA toda la noche. La mezcla se dividió entre DCM y NaHCO_3 acuoso al 5%, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 95:5). La (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida resultante se disolvió en DCM y tratado con HCl 4M en dioxano por 3 h. El precipitado se filtró y se lavó con DCM para dar el clorhidrato de (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (175 mg) como un sólido blanco.

Rend. = 64% (en 2 pasos)

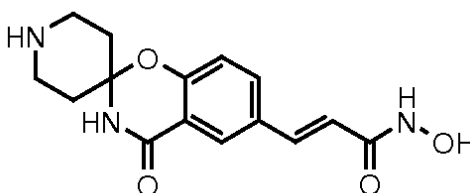
LC-MS: Método G, r_t = 1.23; (ES+) MH+:408

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.81 (bs, 1H), 10.71 (bs, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.51, 1.76 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.22 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.47-3.66 (m, 2H), 3.15-3.45 (m, 4H), 3.04-3.13 (m, 2H), 2.17-2.39 (m, 4H).

Ejemplo 72: (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0324]

25



30

[0325] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (obtenido como se describe en el Ejemplo 25, Paso A, 300 mg, 0.745 mmol) se trató con hidróxido de sodio 1M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71, Paso B, utilizando ácido cítrico en vez de ácido clorhídrico dando el ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (287 mg, 99%). El producto resultante se trató con NH_2OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 71, Paso C, dando la (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores THP y BOC siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71, Paso C dieron 109 mg del clorhidrato de (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida como un sólido blanco.

Rend. = 43% (en 3 pasos)

LC-MS: Método L, r_t = 2.05; (ES+) MH+:304

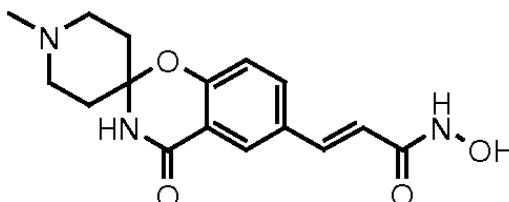
RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 9.29-9.48 (m, 1H), 9.15-9.29 (m, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.36, 1.91 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.17-3.40 (m, 2H), 2.95-3.17 (m, 2H), 2.02-2.33 (m, 4H).

45

Ejemplo 73: (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

50

[0326]



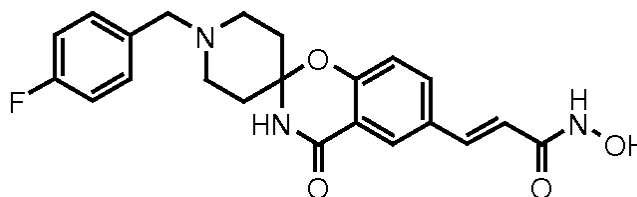
55

[0327] El compuesto del título fue obtenido comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (obtenido como se describe en el Ejemplo 25, Paso B) y formaldehído, de acuerdo al procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 71. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato.

LC-MS: Método L, r_t = 2.08; (ES+) MH+:318

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.93 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.36, 1.91 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.28-3.51 (m, 2H), 2.97-3.28 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.70 Hz, 3H), 2.07-2.39 (m, 4H).

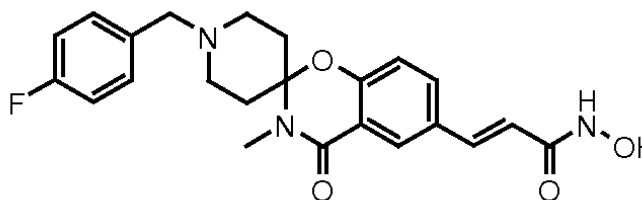
60

Ejemplo 74: (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0328]**

[0329] El compuesto del título fue obtenido comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (obtenido como se describe en el Ejemplo 25, Paso B) y 4-fluoro-benzaldehído, de acuerdo al procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 71. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato (sólido blanco).

LC-MS: Método G, *rt* = 1.16; (ES+) MH⁺:412

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.23 (bs, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.80, 1.76 Hz, 1H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.20- 7.38 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.70 Hz, 2H), 3.08-3.41 (m, 4H), 2.15-2.43 (m, 4H).

Ejemplo 75: (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0330]**

PASO A

[0331] El clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (600 mg, 1.70 mmol, Intermediario 5) se trató con 4-fluoro-benzaldehído de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 71, Paso A para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (542 mg).

Rend. = 75%

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 8.03 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.28-7.46 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.65-2.80 (m, 2H), 2.21 -2.41 (m, 2H), 2.02-2.19 (m, 2H), 1.88-2.02 (m, 2H).

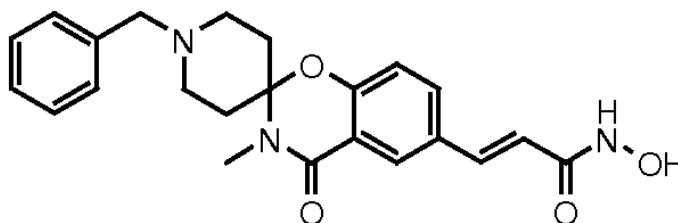
PASO B

[0332] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (520 mg, 1.22 mmol) fue suspendido en 20 ml de dioxano y 10 ml de agua. Se agregó 1.59 ml de hidróxido de sodio 1M y la mezcla resultante se agitó a TA por 5 h. La mezcla se neutralizó con HCl 1M y el solvente se eliminó. El ácido resultante se disolvió en 10 ml de DCM y TEA (0.338 ml, 2.44 mmol). Se agregaron EDC (350 mg, 1.83 mmol), HOBT (247 mg, 1.83 mmol) y NH₂OTHP (172 mg, 1.46 mmol) a la solución resultante. La mezcla se agitó por 6 h a TA y luego se dividió entre NaHCO₃ acuoso al 5% y DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 97:3) y el compuesto resultante se disolvió en DCM y tratado con HCl 4M en dioxano por 4 h. El precipitado se filtró para dar el clorhidrato de la (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (451 mg) como un sólido blanco.

Rend. = 80% (3 pasos)

LC-MS: Método G, *rt* = 1.23; (ES+) MH⁺:426

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.32 (bs, 1H), 10.72 (bs, 1H), 7.97 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.36, 1.91 Hz, 1H), 7.64-7.75 (m, 2H), 7.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.23-7.39 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.40 Hz, 2H), 3.10-3.48 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.58-2.85 (m, 2H), 2.11 -2.34 (m, 2H).

Ejemplo 76: (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0333]**

5

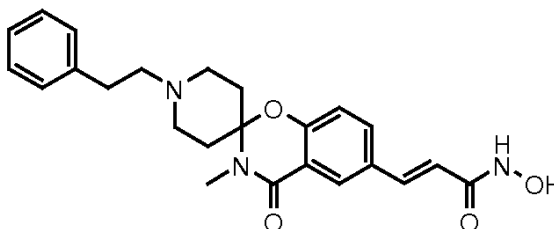
[0334] El compuesto del título fue obtenido comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 5) y benzaldehído, siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 75. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato (polvo blanco).

LC-MS: Método G, rt = 1.17; (ES+) MH+:408

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.25 (bs, 1H), 7.97 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.73-7.89 (m, 1H), 7.58-7.72 (m, 2H), 7.35-7.57 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 4.99 Hz, 2H), 3.10-3.45 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.58 - 2.86 (m, 2H), 2.10-2.34 (m, 2H).

10

15

Ejemplo 77: (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0335]**

20

25

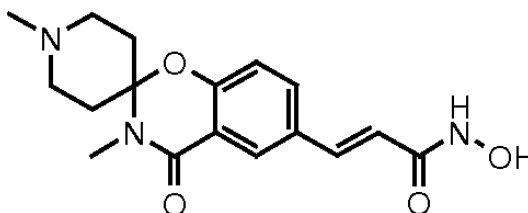
[0336] El compuesto del título fue obtenido comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 5) y fenilacetaldéido, siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 75. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato (polvo blanco).

LC-MS: Método G, rt = 1.30; (ES+) MH+:422

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.31 (bs, 1H), 7.98 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.51, 1.76 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H), 7.21 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.49-3.70 (m, 2H), 3.16-3.49 (m, 4H), 3.07-3.16 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.58-2.82 (m, 2H), 2.18-2.37 (m, 2H).

30

35

Ejemplo 78: (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0337]**

40

45

[0338] El compuesto del título fue obtenido comenzando a partir del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Intermediario 5) y formaldehído, siguiendo el procedimiento sintético descrito en el Ejemplo 75. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato (polvo blanco).

LC-MS: Método L, rt = 2.20; (ES+) MH+:332

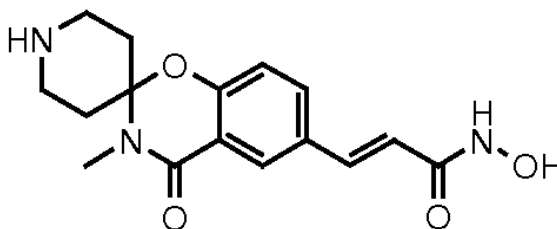
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.26 (bs, 1H), 10.28 (bs, 1H), 7.97 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.36, 1.91 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.32-3.49 (m, 2H), 3.15-3.32 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (d, J = 4.40 Hz, 3H), 2.63 (td, J = 13.79, 4.40 Hz, 2H), 2.08-2.34 (m, 2H).

50

55

60

Ejemplo 79: (E)-3-{3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida [0339]

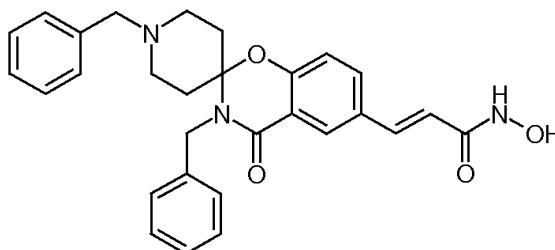


5 [0340] El compuesto del título fue obtenido comenzando a partir del éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (obtenido como se describe por el Intermediario 5, Paso C) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 72. El compuesto del título fue obtenido como su sal de clorhidrato (sólido blanco).

10 LC-MS: Método L, $r_t = 2.17$; (ES+) MH⁺: 318
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.30 (s, 1H), 9.06-9.63 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.51, 2.05 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 3.18-3.42 (m, 2H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.38-2.58 (m, 2H), 2.10-2.27 (m, 2H).

15 **Ejemplo 80:** (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0341]



20 [0342] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue obtenido al hacer reaccionar el éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (485 mg, 1.13 mmol, Intermediario 6) con bromuro de bencilo, de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Paso A, dando un sólido blanco (544 mg, cuantitativo). El éster metílico (500 mg, 1.03 mmol) fue hidrolizado con HCl al 20% y ácido acético, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (500 mg, 95%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (228 mg, 40%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP (177 mg, 0.312 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, dio la (E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (150 mg, sal de trifluoroacetato) después de la purificación mediante HPLC preparativa.

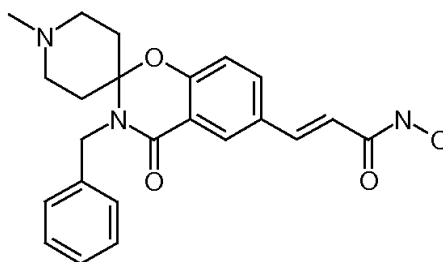
Rend. = 80.5%

LC-MS: Método G, $r_t = 1.55$ min; (ES+) MH⁺: 484

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.72 (bs, 1H), 9.51 (bs, 1H), 8.06 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.42 - 7.69 (m, 6 H), 7.19 - 7.42 (m, 6 H), 6.49 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.76 (s, 2 H), 4.36 (bs, 2 H), 3.12 - 3.45 (m, 4 H), 2.10 - 2.34 (m, 4 H).

40 **Ejemplo 81:** (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

45 [0343]



50 [0344] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-

6-il)-acrílico fue obtenido mediante la reacción entre el éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (600 mg, 1.40 mmol, Intermediario 6, sal de clorhidrato) y HCHO (125 µl, 1.68 mmol, solución acuosa al 37%), de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando un sólido blanco (495 mg, 87%). El éster metílico (488 mg, 1.20 mmol) fue hidrolizado con HCl al 20% y ácido acético, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso B, dando la sal de clorhidrato del ácido (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (490 mg, 95%). El producto resultante (460 mg, 1.07 mmol) se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido amarillo (150 mg, 28%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C dio, después de la purificación mediante HPLC preparativa la (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (12 mg) como su sal de trifluoroacetato.

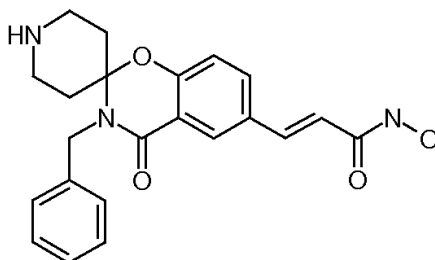
Rend. = 7.5%

LC-MS: Método G, rt = 1.21 min; (ES+) MH⁺: 408

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.71 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 8.07 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.36, 1.91 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 7.12 - 7.44 (m, 6 H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.79 (s, 2 H), 3.12 - 3.46 (m, 4 H), 2.81 (bs 3 H), 2.04 - 2.33 (m, 4 H).

Ejemplo 82: (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0345]



[0346] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (800 mg, 1.63 mmol, Intermediario 6, Paso A) fue hidrolizado con hidróxido de sodio siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso A, para dar el ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (750 mg, 96%). El producto resultante se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, obteniendo la (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido blanco (430 mg, 48%). Finalmente, la eliminación de los grupos protectores THP y BOC (420 mg, 0.73 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C dieron la (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (208 mg, sal de trifluoroacetato) después de la purificación mediante HPLC preparativa.

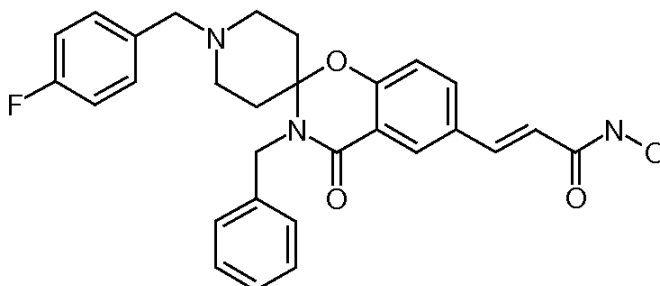
Rend. = 56%

LC-MS: Método G, rt = 1.22 min; (ES+) MH⁺: 394

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10.71 (bs, 1H), 8.59 - 8.74 (m, 1H), 8.20 - 8.51 (m, 1H), 8.06 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.80, 1.76 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.08 - 7.41 (m, 6 H), 6.48 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.80 (s, 2 H), 3.19 - 3.33 (m, 2 H), 2.88 - 3.16 (m, 2 H), 1.99 - 2.25 (m, 4 H).

Ejemplo 83: (E)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

[0347]



[0348] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue obtenido mediante reacción entre el éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (485 mg, 1.13 mmol, Intermediario 6) y el 4-fluorobenzaldehído (161 µl, 1.53 mmol), de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando un sólido blanco (553 mg, 98%). El éster metílico (533 mg, 1.07 mmol) fue hidrolizado con HCl al 20% y ácido acético

siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso B, dando la sal de clorhidrato del ácido (E)-3-{1'-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (510 mg, 92%). El ácido (497 mg, 0.95 mmol) se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido blanco (343 mg, 62%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso D dio la (E)-3-{1'-(4-fluorobencil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (197 mg, sal de clorhidrato) como un sólido blanco.

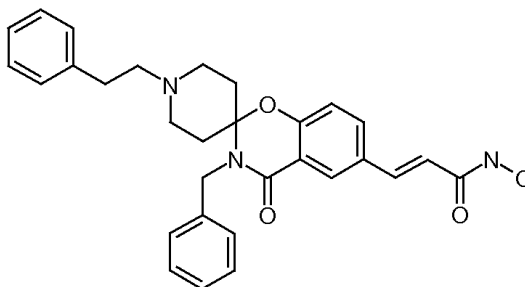
Rend. = 65%

10 LC-MS: Método G, rt = 1.62 min; (ES+) MH+: 502

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.09 (bs, 1H), 8.05 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.36, 1.61 Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.49 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.24 - 7.40 (m, 8H), 6.49 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.34 (d, J = 4.40 Hz, 2H), 3.06 - 3.35 (m, 4H), 2.55 - 2.77 (m, 2H), 2.00 - 2.23 (m, 2H).

15 **Ejemplo 84: (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**

[0349]



25 [0350] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico fue obtenido mediante la reacción entre el éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (485 mg, 1.13 mmol, Intermediario 6) y fenilacetaldehído (171 μl, 1.53 mmol), de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso A, dando un sólido blanco (554 mg, 99%). El éster metílico (540 mg, 1.09 mmol) fue hidrolizado con HCl al 20% y ácido acético siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido blanco (440 mg, 78%). Este ácido (423 mg, 0.81 mmol) se trató con NH₂OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso B, dando la (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido blanco (422 mg, 89%). Finalmente, la eliminación del grupo protector THP comenzando a partir de 95 mg (0.16 mmol) de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 55, Paso D dio la (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-3-bencil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (37 mg, sal de trifluoroacetato) después de la purificación mediante HPLC preparativa.

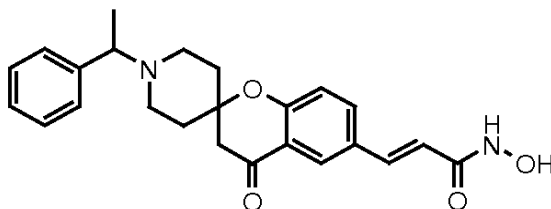
Rend. = 37%

40 LC-MS: Método G, rt = 1.64 min; (ES+) MH+: 498

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.71 (bs, 1H), 9.62 (bs, 1H), 8.07 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.36, 1.91 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.19 - 7.44 (m, 11H), 6.49 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.47 - 3.63 (m, 2H), 3.31 - 3.47 (m, 2H), 3.10 - 3.31 (m, 2H), 2.85 - 3.04 (m, 2H), 2.00 - 2.44 (m, 4H).

Ejemplo 85: (E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida

45 [0351]



PASO A

50 [0352] Una mezcla del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (500 mg, 1.48 mmol, Intermediario 1), TEA (0.41 ml, 2.96 mmol) y (±)-(1-bromoetil)benzeno (547 mg, 2.96 mmol) en 25 ml de DCM se agitó por 48 h a TA y luego se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: desde DCM hasta DCM/metanol 96:4) para dar el éster metílico del ácido (±)-(E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (546 mg, 90%).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm) 7.96 (d, J = 2.35 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.51, 2.35 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.13-7.45 (m, 5H), 7.02 (d, J = 9.10 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.38-3.59 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.66 (bs, 1H), 2.19- 2.47 (m, 3H), 1.62-1.95 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.46 Hz, 3 H).

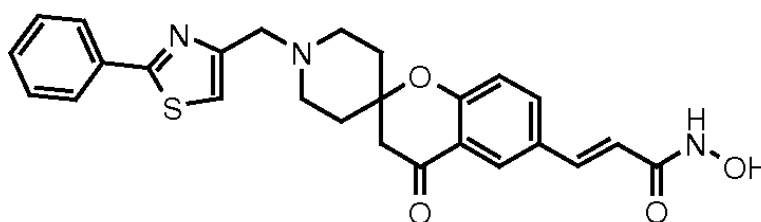
PASO B

[0353] El éster metílico del ácido (\pm)-(E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (526 mg, 1.30 mmol) se trató con hidróxido de sodio 1M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71 Paso B, dando el ácido (\pm)-(E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (445 mg, 88%). El producto resultante se trató con NH_2OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 71 Paso C, dando la (\pm)-(E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71 Paso C dio el clorhidrato de la (\pm)-(E)-3-{1'-(1-fenil-etil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (197 mg).

Rend. = 34% (en 3 pasos)

LC-MS: Método G $r_t = 1.4$; (ES+) MH+:407

RMN ^1H (DMSO- d_6 + Na_2CO_3) δ (ppm): 7.83 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.66, 1.91 Hz, 1H), 7.15-7.46 (m, 6H), 7.00 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 15.55 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 6.75 Hz, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.60-2.76 (m, 1H), 2.14-2.48 (m, 3H), 1.49-2.05 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.75 Hz, 3H).

Ejemplo 86: (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazolil-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0354]**

PASO A

[0355] Una suspensión del clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (600 mg, 1.78 mmol, Intermediario 1) en 30 ml de DCM se trató con TEA (0.25 ml, 1.77 mmol). El pH se ajustó a 5 con ácido acético y luego se agregaron 2-feniltiazol-4-carbaldehído (404 mg, 2.13 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (554 mg, 2.62 mmol). La mezcla se agitó por 2 h a TA y luego se dividió entre DCM y solución acuosa de NaHCO_3 . La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: DCM/metanol 99:1) para dar el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazol-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (602 mg).

Rend. = 71 %

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.98 (d, J = 2.05 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.80, 2.35 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 7.37-7.58 (m, 6H), 7.08 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 16.14 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.60-2.77 (m, 4H), 1.84-1.98 (m, 2H), 1.58-1.84 (m, 2H).

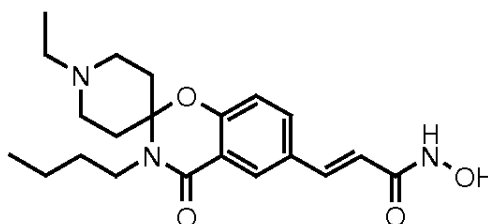
PASO B

[0356] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazol-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (600 mg, 1.26 mmol) se trató con hidróxido de sodio 1M siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71 Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazol-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (548 mg, 95%). El producto resultante se trató con NH_2OTHP de acuerdo al procedimiento descrito en el Ejemplo 71 Paso C, dando la (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazol-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación del grupo protector THP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71 Paso C, dio el clorhidrato de (E)-3-{1'-(2-fenil-tiazol-4-il-metil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (202 mg).

Rend. = 31% (en 3 pasos)

LC-MS: Método M, $r_t = 2.71$; (ES+) MH+: 476

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10.54-11.14 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88-8.02 (m, 3H), 7.69-7.87 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.44 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.51 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 15.85 Hz, 1H), 4.43-4.74 (m, 2H), 3.23-3.56 (m, 4H), 2.90 (s, 2H), 2.17-2.38 (m, 2H), 1.93-2.17 (m, 2H).

Ejemplo 87: (E)-3-{1'-etil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0357]**

[0358] El éster metílico del ácido (E)-3-{1'-ter-butoxicarbonil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-

2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (182 mg, 0.397 mmol, Intermediario 7) se trató con HCl 4M en dioxano siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 PASO C, para dar el clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-3-{3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (157 mg, 99%). La reacción con acetaldehído (24 µl, 0.42 mmol) y NaCN(BH₃) (26 mg, 0.42 mmol) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71, Paso A, dio el éster metílico del ácido (E)-3-{1'-etil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (123 mg, 80%). El éster fue hidrolizado como se describe en el Ejemplo 71, Paso B, dando el ácido (E)-3-{1'-etil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico. El ácido resultante se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71, Paso C, dando la (E)-3-{1'-etil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. Finalmente, la eliminación del grupo protector THP, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 71, PASO C, dio la (E)-3-{1'-etil-3,4-dihidro-3-butil-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida que se purificó mediante LC-MS preparativa y se obtuvo como la sal de trifluoroacetato (18 mg).

Rend. = 11%

LC-MS: Método N, rt = 3.19 min; (ES+) MH⁺: 388

RMN ¹H (DMSO-d₆ 353K) δ (ppm): 10.75 (bs, 1H), 7.98 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.51 (m, 5H), 3.15-3.24 (m, 4H), 2.55-2.69 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 2H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0359] Análogamente, comenzando a partir de los Intermediarios apropiados, fueron preparados los siguientes compuestos:

(E)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-metil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-acetil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-benzoil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-metil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-acetil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-benzoil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

2. PRUEBAS BIOLÓGICAS

Métodos y resultados

2.1 Ensayo de acetilación de histona

[0360] Con el fin de evaluar la habilidad de los compuestos para modificar los niveles de acetilación de histona, se llevó a cabo un estudio de dosis-respuesta utilizando la línea celular K562 (derivada del linfoma humano). Las células fueron incubadas con el compuesto por 3 h, luego fijadas con formaldehído al 1% en PBS y permeabilizadas con una solución que contenía 0.1% de Tritón X-100 en PBS. Después del lavado, las células fueron pre-incubadas con suero de cabra al 10% en PBS por 30 min a 4°C, expuesto por 1 h a TA a un anticuerpo monoclonal contra las histonas acetiladas, y luego incubado por 1 h con un anticuerpo secundario conjugado con FITC. Los niveles de acetilación de histonas fueron medidos mediante citofluorometría (FACS) (Ronzoni, S. et al. Cytometry A. 2005, 66, 52-61).

2.2 Ensayo de inhibición enzimática de HDAC

[0361] La actividad in-vitro de los inhibidores de HDAC fue evaluada utilizando el kit BIOMOL Kit, de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Biomolecular Research Laboratory). 15 µl de la fracción diluida 30 x de células Hela, se diluyó hasta 50 µl con el amortiguador de ensayo que contenía el inhibidor de HDAC y el sustrato (lisina con el grupo amino acetilado sobre la cadena lateral) a una concentración de 200 µM. Las muestras fueron incubadas por 15 min a TA y luego expuestas a un revelador (10 min a TA). En este último paso se produjo un fluoróforo, cuya fluorescencia fue medida utilizando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una emisión de 460 nm. La IC₅₀ fue calculada utilizando el Software GraphPad.

[0362] Los resultados obtenidos son ilustrados en la siguiente tabla 1. Los resultados de IC₅₀ fueron asignados a uno de 3 intervalos como sigue: Intervalo A: IC₅₀ ≤ 0.1 µM; Intervalo B: desde 0.1 hasta 1.0 µM; Intervalo C: IC₅₀ ≥ 1.0 µM.

Tabla 1: Resultados del ensayo de inhibición de HDAC:

Ejemplo	Biomol IC ₅₀ [μM]	Ejemplo	Biomol IC ₅₀ [μM]
1	A	43	B
2	B	44	B
3	B	45	B
4	B	46	B
5	B	47	B
6	B	48	B
7	B	49	A
8	C	50	A
9	C	51	A
10	C	52	B
11	B	53	A
12	B	54	A
13	C	55	B
14	C	56	A
15	C	57	B
16	C	58	A
17	C	59	B
18	B	60	B
19	A	61	A
20	B	62	A
21	B	63	A
22	C	64	B
23	C	65	A
24	C	66	B
25	A	67	B
26	B	68	A
27	B	69	B
28	B	70	B
29	B	71	A
30	B	72	A
31	B	73	A
32	B	74	B
33	B	75	B
34	B	76	B
35	B	77	B
36	B	78	B
37	B	79	B
38	B	80	B
39	B	81	B
40	B	82	A
41	B	83	B
42	B	84	B

2.3 Crecimiento celular

[0363] El Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo® (Promega) es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo, con base en la cuantificación del ATP presente, el cual indica la presencia de células metabólicamente activas. El procedimiento de ensayo homogéneo involucra la adición de un reactivo simple (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células, lo cual conduce a la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad del ATP y el número de células presentes en el cultivo. El ensayo confía en las propiedades de una luciferasa termoestable de propietario (luciferasa recombinante Ultra-Glo®), que genera una señal luminiscente.

[0364] Las células K562, A549 y HCT-116, en crecimiento exponencial, fueron incubadas por 72 horas con diferentes concentraciones de los inhibidores. Después de 72 h, fue agregado un volumen del Reactivo CellTiter-Glo® igual al volumen del medio de cultivo celular. El contenido fue mezclado por 2 min para inducir la lisis celular. La luminiscencia fue registrada después de 10 min adicionales a TA con el fin de obtener una señal luminiscente estabilizada.

[0365] La IC₅₀ fue calculada utilizando el Software GraphPad.

[0366] Los resultados obtenidos son ilustrados en la siguiente tabla 2. Los resultados de IC₅₀ fueron asignados a uno de 3 intervalos como sigue: Intervalo A: IC₅₀ ≤ 1.0 μM; Intervalo B: de 1.0 hasta 3.0 μM; Intervalo C: IC₅₀ ≥ 3.0 μM.

5

Tabla 2: Resultados del ensayo antiproliferativo:

Ejemplo	K562	A549	HCT116
1	C	B	B
2	A	A	A
3	C	C	C
4	B	C	B
5	A	B	A
6	B	C	B
7	A	B	B
8	C	C	C
9	C	C	C
10	C	C	C
11	C	C	C
12	B	B	C
13	C	C	C
14	B	C	B
15	C	C	C
16	C	C	C
17	B	B	B
18	B	B	A
19	B	B	A
20	B	B	A
21	C	C	C
22	C	C	C
23	C	C	C
24	B	C	C
25	A	B	A
26	C	C	C
27	C	C	B
28	A	B	B
29	A	B	A
30	A	B	A
31	A	A	A
32	A	B	A
33	A	A	A
34	A	B	A
35	A	B	B
36	A	B	A
37	B	B	B
38	A	B	B
39	A	B	A
40	A	B	A
41	B	B	A
42	B	B	A
43	C	C	C
44	B	C	B
45	A	B	A
46	C	C	C
47	C	C	C
48	B	C	B
49	A	A	A
50	A	A	A
51	A	A	A
52	A	B	A
53	A	B	A

25

30

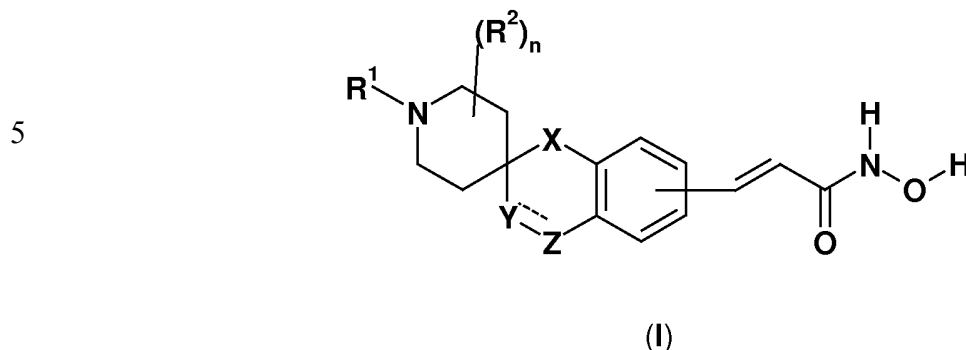
ES 2 386 406 T3

	Ejemplo	K562	A549	HCT116
	32	A	B	A
	33	A	A	A
	34	A	B	A
	35	A	B	B
	36	A	B	A
	37	B	B	B
	38	A	B	B
5	39	A	B	A
	40	A	B	A
	41	B	B	A
	42	B	B	A
	43	C	C	C
	44	B	C	B
	45	A	B	A
	46	C	C	C
	47	C	C	C
	48	B	C	B
	49	A	A	A
	50	A	A	A
10	51	A	A	A
	52	A	B	A
	53	A	B	A
	54	A	A	A
	55	A	A	A
	56	A	A	A
	57	A	A	A
	58	A	A	A
	59	A	A	A
	60	A	A	A
	62	A	A	A
	63	A	A	A
15	64	B	B	B
	68	A	A	A
	69	A	A	A
	71	A	B	A
	72	C	C	C
	73	B	B	A
	74	A	B	A
	75	A	B	A
	76	B	B	A
	77	A	B	B
	78	B	C	B
20	79	C	C	C
	80	B	B	B
	81	A	A	A
	83	B	C	B
	84	B	B	B

25

REIVINDICACIONES

1. Los compuestos de la fórmula (I)



10 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque:

la línea discontinua es un enlace adicional opcional;

n es cero o un número entero de 1 a 4;

15 R^1 es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo o heteroarilo; $(CO)R^3$; $(SO_2)R^4$; cicloalquilo; arilo; o heteroarilo;

R^2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; heteroarilo; o $(CO)R^5$;

X es CH_2 ; oxígeno o NR^6 ;

20 Y es un enlace; CHR^7 o NR^8 ;

Z es oxígeno; CR^9R^{10} o $C=R^{11}$;

R^3 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; heteroarilo; O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo; O-arilo; o $NR^{12}R^{13}$;

R^4 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; o heteroarilo;

25 R^5 es OH; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono) o $NR^{14}R^{15}$;

R^6 es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo;

R^7 es hidrógeno; o está ausente, cuando el enlace adicional está presente;

R^8 es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo;

30 R^9 es hidrógeno; o está ausente, cuando el enlace adicional está presente;

R^{10} es hidrógeno; hidroxilo; alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; acilamino de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{11} es oxígeno; azufre o NOR^{16} ;

R^{12} es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; o heteroarilo;

35 R^{13} es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo; heteroarilo o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 9 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados de

NR^{17} , oxígeno o azufre;

R^{14} , R^{15} son, independientemente, hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo o heteroarilo; o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están

40 enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 9 átomos de carbono, que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales en el anillo, seleccionados de NR^{18} , oxígeno o azufre;

R^{16} es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo;

R^{17} , R^{18} son, independientemente, hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; heteroarilo; (CO) -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente

45 sustituido con arilo o con heteroarilo; (CO) -O-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo; (CO) -O-arilo; (CO) - $NR^{19}R^{20}$; (SO_2) -(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono), opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; (SO_2) -arilo; o (SO_2) -heteroarilo;

R^{19} es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o con heteroarilo; arilo; o heteroarilo;

50 R^{20} es hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con arilo o heteroarilo;

en donde los grupos arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes

seleccionados de halógeno, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de

55 carbono, o fenilo; con la condición de que cuando el enlace adicional esté presente, entonces Y y Z sean CH.

2. Los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados porque los grupos alquilo, alcoxi, acilamino, son respectivamente los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, acilamino de 1 a 4 átomos de carbono.

5 3. Los compuestos de conformidad con la reivindicaciones 1-2, caracterizados porque:

la línea discontinua es un enlace adicional opcional;

n es cero ó 1;

10 **R**¹ es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo con un heteroarilo de 5 a 10 miembros; cicloalquilo; (CO) **R**³; (SO₂) **R**⁴; fenilo; o un heteroarilo de 5 a 10 miembros, en donde los heteroarilos contienen 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

R² es fenilo o (CO)N **R**¹⁴ **R**¹⁵;

X es oxígeno o N **R**⁶;

15 **Y** es un enlace; CH **R**⁷ o N **R**⁸;

Z es oxígeno; C **R**⁹ **R**¹⁰ o C= **R**¹¹;

R³ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo; fenilo; O-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono); o N **R**¹² **R**¹³;

R⁴ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo;

20 **R**⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R⁷ cuando está presente, es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo;

R⁹ cuando está presente, es hidrógeno;

R¹⁰ es hidrógeno, o hidroxilo o acilamino de 1 a 4 átomos de carbono;

25 **R**¹¹ es oxígeno o NO **R**¹⁶;

R¹² es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo; o fenilo;

R¹³ es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo;

R¹⁴, **R**¹⁵ son, independientemente, hidrógeno o fenilo;

R¹⁶ es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con fenilo;

30 en la que los grupos heteroarilo puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, CN, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, haloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, haloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo; con la condición de que cuando esté presente el enlace adicional, entonces **Y** y **Z** sean CH.

35 4. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1-3, caracterizados porque se seleccionan de:

(E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

40 (E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

45 (E)-3-{1'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-acetil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-benzoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;

50 (E)-3-{1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-7-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-4-hidroxi-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-4-acetilamino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

55 (E)-3-{1'-bencil-4-benciloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-4-metiloxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-4-hidroxiimino-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;

60 (E)-3-{1'-acetil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-benzoil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-etiloxicarbonil-3-oxo-espiro[benzofuran-2(3H),4'-piperidin]-5-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-bencil-3',4'-dihidro-4'-oxo-espiro[piperidin-4,2'(1'H)-quinazolin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

65 (E)-3-{1'-pirimidin-2-il-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-(2-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

(E)-3-{1'-(3-metil-bencil)-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;

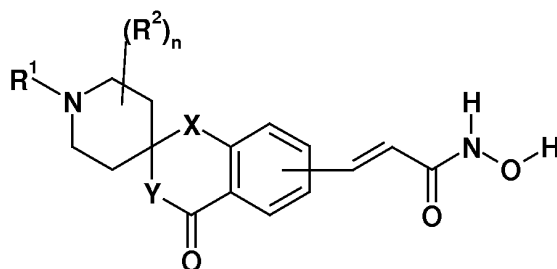
(E)-3-{1'-metil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-benzoil-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-2'-fenil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-metil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-acetil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-bencil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-benzoil-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-{1'-(2-fenil-etil)-2'-fenilcarbamoil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida.

5. Los compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1-4, para el uso en la prevención o tratamiento de trastornos vinculados a la desregulación de la actividad de las desacetilasas de histona.

6. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende uno o más compuestos de conformidad con las reivindicaciones 1-4.

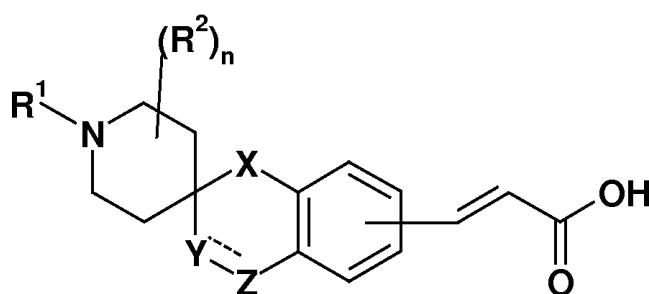
7. Un proceso para preparar los compuestos de la fórmula (I), de conformidad con las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque comprende:

a') tratar un compuesto de la fórmula:



en donde R^1 , R^2 , n , X e Y son como se definen de conformidad con la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula $HNOR^{16}$, donde R^{16} es como se define de conformidad con la reivindicación 1, obteniendo de este modo los compuestos de la fórmula (I) donde Z es $C=NOR^{16}$, o bien

a") tratar un compuesto de la fórmula:



en donde Z es oxígeno, CR^9R^{10} , $C=R^{11}$ con R^{11} que es oxígeno o azufre, con una hidroxilamina protegida, seguido por la reacción de desprotección, obteniendo de este modo los compuestos de la fórmula (I) donde Z es diferente de $C=NOR^{16}$.

8. El proceso conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque en el caso a'), la reacción es conducida en un solvente adecuado en presencia de una base.

9. El proceso conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el solvente es etanol o dimetilformamida, y la base es piridina.

10. El proceso conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque en el caso a"), la reacción con la hidroxilamina protegida es conducida en un solvente adecuado en presencia de un agente de condensación y opcionalmente una base.

11. El proceso conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el solvente es tetrahidrofurano, diclorometano o dimetilformamida, el agente de condensación es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y la base opcional es trietilamina o diisopropiletilamina.

5