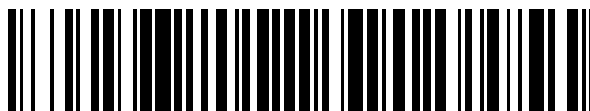


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 541**

51 Int. Cl.:

C07D 491/10 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2010 E 10776319 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2488529**

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

30 Prioridad:

13.10.2009 EP 09172856

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

27.11.2014

73 Titular/es:

**DAC S.R.L. (100.0%)
Via Giovannino De Grassi 11
20123 Milano (MI) , IT**

72 Inventor/es:

**VARASI, MARIO;
THALER, FLORIAN;
AMICI, RAFFAELLA;
ABATE, AGNESE;
FULCO, MARIA CARMELA;
MINUCCI, SAVERIO y
MERCURIO, CIRO**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 523 541 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 histona desacetilasa

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a inhibidores de histona desacetilasas (HDAC), a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, 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 ϵ -amino de varios residuos de lisina en las colas de histona N-terminales media en importantes modificaciones conformacionales en los nucleosomas. Estas modificaciones influyen en el acceso de factores de transcripción al ADN y regulan la expresión génica (Davie, J. R. *Curr Opin Genet Dev* 1998, 8, 173 - 178; Ellis, L. y col. *Mol Cancer Ther* 2009, 8, 1409 - 1420). Dos clases de enzima están implicadas en el proceso de acetilación y desacetilación de histonas: las histona acetiltransferasas (HAT), que catalizan la acetilación de histonas al actuar como co-activadores transcripcionales, y las histona desacetilasas (HDAC).

[0003] Después de su reclutamiento a las regiones de promotor inducidas por represores y co-represores de transcripción tales como Sin3, SMRT y N-CoR, las histona desacetilasas inducen la formación de histonas hipoacetiladas y, en última instancia, conducen al silenciamiento transcripcional (Wu, J. y col. *Trends Biochem. Sci.* 2000, 25, 619 - 623). El reclutamiento aberrante de las histona desacetilasas por las proteínas oncogénicas, o la alteración del equilibrio entre las actividades de las histona acetiltransferasas y las histona desacetilasas están implicadas en una serie de patologías, tales como cáncer, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, enfermedades inflamatorias, infecciones, enfermedades respiratorias, enfermedades inmunitarias, enfermedades cardiovasculares, trastornos musculares, fibrosis o psoriasis. La siguiente selección (no exhaustiva) de referencias muestra la implicación de las HDAC en diferentes enfermedades y el beneficio terapéutico potencial, que puede lograrse mediante la inhibición de las mismas: Timmermann S. y col. *Cell Mol Life Sci.* 2001 58, 728 - 736; Huang, L. J. *Cell. Fysiol.* 2006, 209, 611 - 616; Minucci, S. y col. *Nature Reviews Cancer*, 2006, 6, 38 - 51; Ouaisi, M. y col. *J Biomed Biotechnol.* 2006, 1 - 10; Sharma, P. y col. *Schizofr. Res.* 2006, 88, 227 - 231; Glozak M. A. y col. *Oncogene.* 2007, 26, 5420 - 5432; Elaut G. y col. *Curr Pharm Des.* 2007, 13, 2584 - 2620; Balakin K. V. y col. *Anticancer Agents Med Chem.* 2007 7, 576 - 92; Lee H. B. y col. *Kidney Int. Suppl.* 2007, 106, S61 - 66; Morrison B. E. y col. *Cell Mol Life Sci.* 2007, 64, 2258 - 2269; Rasheed W. y col. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008, 8, 413 - 432; Kazantsev A. G. y col. *Nat Rev Drug Discov.* 2008, 7, 854 - 868; Haberland M. y col. *Nat Rev Genet.* 2009, 10, 32 - 42; Wiech N. E. y col. *Curr Top Med Chem.* 2009, 9, 252 - 271; Rotili D. y col. *Curr Top Med Chem.* 2009, 9, 272 - 291; Halili M. A. y col. *Curr Top Med Chem.* 2009, 9, 309 - 319.

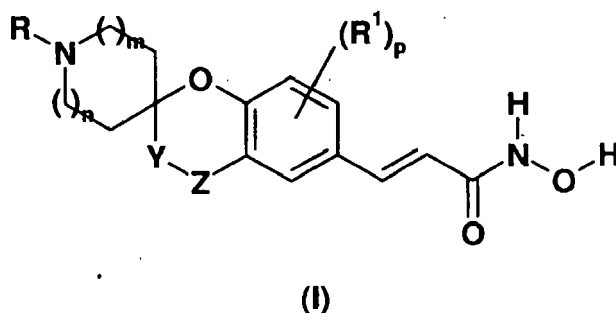
[0004] Ha existido un considerable esfuerzo para desarrollar inhibidores de histona desacetilasas en los últimos años y se ha descubierto que varias clases de compuestos tienen unas actividades potentes y específicas en estudios preclínicos. Sus beneficios clínicos, no obstante, están limitados por problemas de toxicidad, malas propiedades farmacocinéticas, escasa potencia y falta de selectividad (Elaut G. y col. *Curr Pharm Des.* 2007, 13, 2584 - 2620; Vigushin, D. y col. *Anti-Cancer Drugs* 2002, 13, 1 - 13).

[0005] Las solicitudes PCT WO 2007/061880, WO 2007/061978 y WO 2007/136605 (Merck) divulgan compuestos espirocíclicos como inhibidores de HDAC. Los compuestos que se divulgan en estas patentes y sus actividades biológicas se describieron adicionalmente en *Biorg Med Chem Lett* 2008, 18, 6104 - 6109 y en *Biorg Med Chem Lett* 2009, 19, 1168 - 1172. Se divulgan inhibidores de HDAC espirocíclicos adicionales en el documento WO2009/127609.

[0006] Los inventores de la presente invención han descubierto ahora que determinados derivados espirocíclicos sustituidos son unos inhibidores sumamente potentes de las enzimas HDAC.

55 **Sumario de la invención**

[0007] De acuerdo con la presente invención se proporcionan compuestos, dotados de una potente actividad inhibitoria de HDAC, de la fórmula general (I)



en los que:

- 5 **m, n** son independientemente cero o un número entero de 1 a 4;
p es cero o un número entero de 1 a 3;
R es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
 (CO)**R**²; (SO₂)**R**³; cicloalquilo C₃-C₈; arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o haloalcoxilo C₁-C₆;
 10 **Y** es CH₂ o NR⁴;
Z es C=**R**⁵;
R² es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀; hetero-arilo (C₂-C₉); O-alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀; O-(arilo C₆-C₁₀) o NR⁶R⁷;
R³ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
 15 **R**⁴ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉);
R⁵ es oxígeno o NOR⁸;
R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
 20 **R**⁷ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); o **R**⁶ y **R**⁷ junto con el nitrógeno con el que estos están unidos forman un anillo heterocíclico-C₄-C₉, conteniendo opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados de entre NR⁹, O o S;
R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;
R⁹ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀;
 25 hetero-arilo (C₂-C₉); (CO)**R**¹⁰; o (SO₂)**R**¹¹;
R¹⁰ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); O-alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀; O-(arilo C₆-C₁₀) o NR¹²R¹³;
R¹¹ es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
 30 **R**¹² es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
R¹³ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que cuando **p** es cero, entonces **n** y **m** no pueden ser ambas 1.

Descripción detallada de la invención

[0008] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, "arilo C₆-C₁₀" representa un sistema de anillo aromático mono- o bíciclico de, respectivamente, 6, 9 o 10 átomos, tal como benceno, indeno y naftaleno e incluye también indano y tetrahidronaftaleno.

[0009] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, "hetero-arilo (C₂-C₉)" representa un sistema de anillo heteroaromático mono- o bíciclico de, respectivamente, 5 a 10 miembros, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de dichos hetero-arilos (C₂-C₉) incluyen: pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, isoindolilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tienilo, benzopirranilo, indazolilo, bencimidazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.

[0010] El arilo C₆-C₁₀ y el hetero-arilo (C₂-C₉) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-amino, dialquilo C₁-C₆-amino o fenilo.

[0011] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Ejemplos representativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0012] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión “alquilo C₁-C₆” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo “alquilo C₁-C₆” es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₂.

[0013] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión “alcoxilo C₁-C₆” se refiere a un O-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en el que alquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo “alcoxilo C₁-C₆” es preferiblemente un grupo alcoxilo C₁-C₄ lineal o ramificado, más preferiblemente un grupo alcoxilo C₁-C₂.

[0014] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión “haloalquilo C₁-C₆” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno y que tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo “haloalquilo C₁-C₆” es preferiblemente un grupo haloalquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, más preferiblemente un grupo haloalquilo C₁-C₂, siendo en particular CF₃.

[0015] De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión “haloalcoxilo C₁-C₆” se refiere a un O-haloalquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en el que haloalquilo es tal como se define en el presente documento. El grupo “haloalcoxilo C₁-C₆” es preferiblemente un grupo haloalcoxilo C₁-C₄ lineal o ramificado, más preferiblemente un grupo haloalcoxilo C₁-C₂, siendo en particular OCF₃, OCHF₂ u OCH₂F. De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión “alquilo C₁-C₆-amino” se refiere a un -NH-C(O)-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en el que alquilo C₁-C₆ es tal como se define en el presente documento. De acuerdo con la descripción y las reivindicaciones, la expresión “alquilo C₁-C₆-amino” se refiere a un -NH-alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, en el que alquilo C₁-C₆ es tal como se define en el presente documento. “Halógenos” son preferiblemente flúor, cloro o bromo, siendo en particular flúor o cloro.

[0016] En el caso de que **p** represente los números enteros 2 o 3 ha de entenderse que cada sustituyente **R**¹ puede ser el mismo o diferente.

[0017] “Sales farmacéuticamente aceptables” comprenden sales no tóxicas convencionales obtenidas por salificación con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico, de bromhidrato, sulfúrico o fosfórico), o con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácidos acético, propiónico, succínico, benzoico, cinnámico, mandélico, salicílico, glicólico, láctico, oxálico, málico, maleico, malónico, fumárico, tartárico, cítrico, *p*-toluenosulfónico o metanosulfónico).

[0018] Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares.

[0019] Los compuestos de la invención y sus sales aceptables farmacéuticas pueden existir como estereoisómeros individuales, racematos, y como mezclas de diastereoisómeros. Los compuestos también pueden existir como isómeros geométricos. Se pretende que la totalidad de tales isómeros geométricos, estereoisómeros individuales, racematos y mezclas de los mismos, se encuentren dentro del alcance de la invención.

[0020] Un sub-grupo preferido de compuestos es el que se define por la estructura de la fórmula (**I**) tal como se ha representado en lo que antecede en el sumario, en la que:

m, n son independientemente cero o un número entero de 1 a 4;

p es cero o 1;

R es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, fenilo o hetero-arilo (C₂-C₉); (CO)**R**₂; cicloalquilo C₃-C₈; fenilo; o hetero-arilo (C₂-C₉);

R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄;

Y es CH₂ o **NR**⁴;

Z es C=**R**⁵;

R² es alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo o por hetero-arilo (C₂-C₉); fenilo; hetero-arilo (C₂-C₉); O-alquilo C₁-C₄; o **NR**⁶**R**⁷;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo;

R⁵ es oxígeno o **NOR**⁶;

R⁶ es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo; o fenilo;

R⁷ es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo;

R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0021] Son ejemplos de compuestos específicos que pertenecen a la fórmula (**I**) los siguientes:

(±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida;

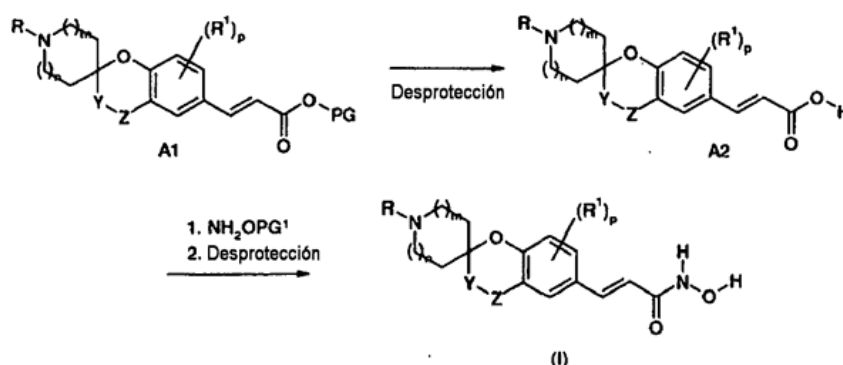
(-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida;

(+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 5 (+)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 10 (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 15 (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 20 (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 25 (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 30 (E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(2-(4-Fluoro-fenil)-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 35 (E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-Metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-
 40 acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 45 (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-(1'-Etil-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-(1'-Isopropil-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-(1'-Ciclopentil-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(1'-Bencil-8-fluoro-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 50 (E)-3-(1'-Bencil-8-metil-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(1'-(4-Fluorobencil)-4-(metoxiimino)espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida;
 (E)-3-(1'-Ciclopentil-4-(hidroxiimino)espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida;
 (E)-3-(4-(Benciloxiimino)-1'-fenetil-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida.

[0022] Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse, por ejemplo, tal como se muestra en los esquemas de reacción en lo sucesivo y de acuerdo con las etapas de reacción que se especifican tal como sigue o, en particular, de una forma según se describe a modo de ejemplo en los siguientes ejemplos, o de forma análoga o similar a los mismos usando procedimientos de preparación y estrategias de síntesis conocidos por el experto en la materia.

[0023] Los compuestos de fórmula general (I), en los que **Z** es C=NOR⁸, con **R**⁸ tal como se ha definido en lo que antecede, pueden prepararse mediante el tratamiento de compuestos de la fórmula (I), en los que **Z** es C=O con H₂NOR⁸, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol o DMF). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

[0024] Los compuestos de fórmula general (I), en los que Z es C=O, pueden prepararse de acuerdo con el Esquema A:



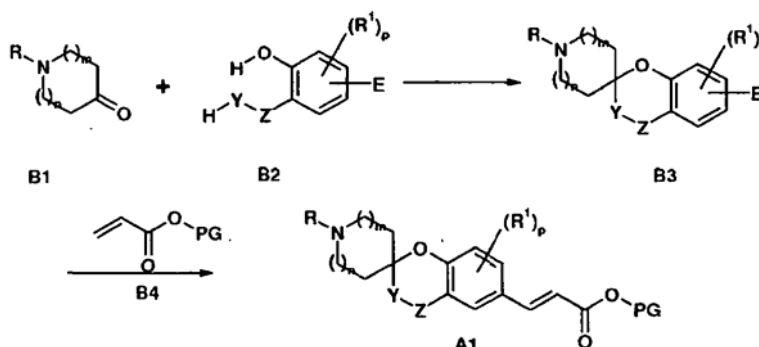
Esquema A

en el que m, n, p, R, R¹ e Y son tal como se ha definido en lo que antecede en la fórmula (I), Z es C=O, PG y PG¹ son grupos protectores que se eligen de entre los conocidos en la técnica, por ejemplo metilo, *tert*-butilo, etc. para PG y O-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo), etc. para PG¹.

[0025] Un compuesto de la fórmula A1 puede desprotegerse para dar un compuesto de la fórmula A2 de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante el tratamiento de un derivado de éster *tert*-butilico con TFA (ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura que varía desde 0 °C hasta la temperatura ambiente o mediante el tratamiento de un éster metílico con LiOH o NaOH en un disolvente adecuado, por ejemplo en metanol, en una mezcla de metanol / agua o en una de dioxano / agua, o mediante el tratamiento con HCl en una mezcla de agua / ácido acético o de agua / dioxano. La hidrólisis del éster metílico puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente.

[0026] La reacción de un compuesto de la fórmula A2 con la hidroxilamina protegida NH₂OPG¹ puede llevarse a cabo con 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 disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano o DMF). Por lo general, puede añadirse un activador de la reacción de condensación, tal como HOBT (1-hidroxibenzotriazol) o HOAt (1-hidroxi-7-aza-benzotriazol), a la mezcla de reacción. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente durante un periodo que dura entre aproximadamente 2 y 12 h. La desprotección de la hidroxilamina puede lograrse mediante métodos conocidos, por ejemplo en el caso de tetrahidropiran-2-ilo usando HCl en disolventes apróticos (tales como THF, dietiléter o dioxano).

[0027] Los compuestos de la fórmula A1 pueden prepararse mediante métodos sintéticos y reacciones químicas bien conocidas *per se* en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula A1, en el que Z es C=O, puede prepararse de acuerdo con el Esquema B:



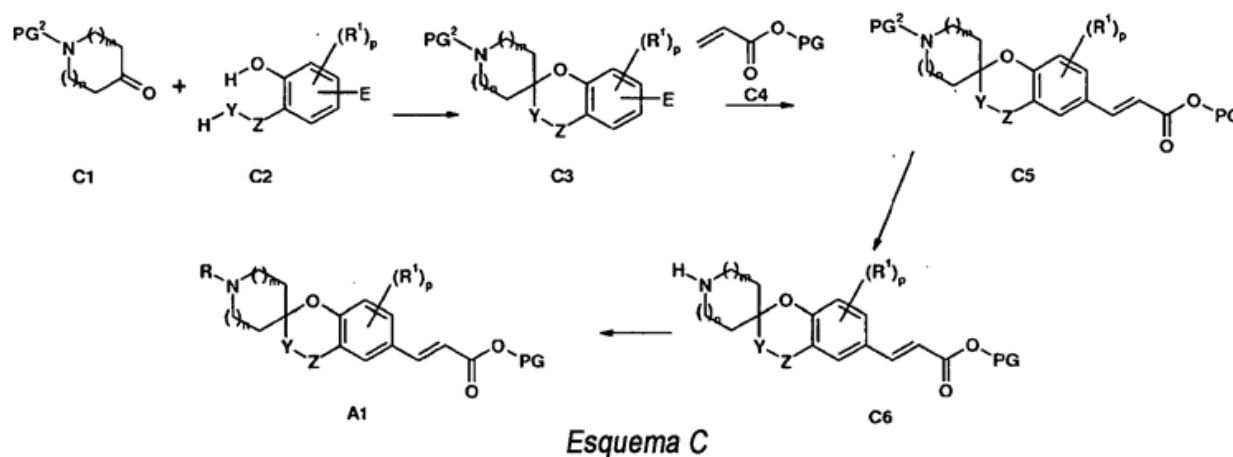
Esquema B

en el que m, n, p, R, R¹, Y y PG son tal como se ha definido en lo que antecede y Z es C=O, H es hidrógeno y E es bromo o yodo.

[0028] Los compuestos de la fórmula **B1** y **B2** son unos compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos. La reacción entre un compuesto de la fórmula **B1** y **B2** puede llevarse a cabo en presencia de una base (por ejemplo, pirrolidina) en un disolvente apropiado (por ejemplo, metanol) a una temperatura que varía desde 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente.

[0029] La reacción de un compuesto de la fórmula **B3** con el acroléster protegido **B4** puede llevarse a cabo de acuerdo con la reacción de Heck. Las condiciones de reacción se describen por ejemplo en el libro de Larhed y Hallberg (Larhed, M.; Hallberg, A. "Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis", Negishi, E., Ed.; Wiley-Interscience, 2002). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente 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 de ligandos de fosfina, tal como trifenilfosfina o tri-*o*-tolilfosfina, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

[0030] Como alternativa, los compuestos de la fórmula **A1**, en los que **Z** es C=O, pueden prepararse de acuerdo con el **Esquema C**:



en el que **m**, **n**, **p**, **R**, **R¹**, **Y**, **H**, **E** y **PG** son tal como se ha definido en lo que antecede, **Z** es C=O y **PG²** es un grupo protector que se elige de entre los conocidos en la técnica, por ejemplo carboxibencilo, *tert*-butiloxicarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, etc.

[0031] Los compuestos de la fórmula **C1** y **C2** son unos compuestos conocidos o pueden prepararse mediante métodos conocidos. La reacción entre un compuesto de la fórmula **C1** y un compuesto de la fórmula **C2** puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que la reacción entre un compuesto de la fórmula **B1** y un compuesto de la fórmula **B2** tal como se esboza en el **Esquema B**. La reacción de Heck entre un compuesto de la fórmula **C3** con un acroléster protegido **C4** puede llevarse a cabo en las mismas condiciones que la reacción entre un compuesto de la fórmula **B3** con el acroléster protegido **B4** tal como se esboza en el **Esquema B**. Un compuesto de la fórmula **C5** puede desprotegerse para dar un compuesto de la fórmula **C6** de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo mediante el tratamiento de un derivado de BOC con TFA (ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dioxano, a una temperatura que varía desde 0 °C hasta la temperatura ambiente. El compuesto de la fórmula **A1** puede prepararse comenzando a partir de un compuesto de la fórmula **C6** y un compuesto de la fórmula **R-W**, **R²-(CO)W** o **R³-(SO₂)W**, en el que **R** es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉), **W** es un átomo de halógeno, por ejemplo cloruro o bromuro, **R²** y **R³** son alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉); arilo C₆-C₁₀; o hetero-arilo (C₂-C₉). La reacción entre el compuesto de la fórmula **C6** y un compuesto de la fórmula **R-W**, un compuesto de la fórmula **R²-(CO)W** o un compuesto de la fórmula **R³-(SO₂)W** puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C. Como alternativa, un compuesto de la fórmula **A1**, en el que **R** es alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉), puede prepararse comenzando a partir de un compuesto de la fórmula **C6** y un compuesto de la fórmula **R¹⁴-CHO**, en el que **R¹⁴** es hidrógeno o alquilo C₁-C₅, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉); cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉), preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno, en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, diclorometano, metanol, etanol o tetrahidrofurano) a una temperatura entre aproximadamente 0 y el punto de ebullición del disolvente en presencia de un agente reductor tal como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

[0032] En el caso de que sea necesario proteger un grupo químico de un compuesto de la presente invención y / o un producto intermedio del mismo, antes de llevar a cabo una de las reacciones que se han descrito en lo que antecede, dicho grupo químico puede protegerse y desprotegerse de acuerdo con métodos conocidos. Se proporciona un análisis minucioso de etapas de protección / desprotección 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).

[0033] La salificación de los compuestos de la fórmula (I) y la preparación de los compuestos de la fórmula (I), libres de sus sales, pueden llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos.

[0034] La invención también comprende los compuestos de la fórmula (I) para su uso en la prevención o el tratamiento de las enfermedades que se han mencionado en lo que antecede. La invención proporciona además el uso de los mismos compuestos para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las enfermedades que se han mencionado en lo que antecede.

[0035] A la vista de los mecanismos de acción que se han descrito en lo que antecede, los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades de tipo tumoral, incluyendo: leucemia mieloide aguda y crónica, leucemia linfoblástica aguda y crónica, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, linfoma de células T cutáneas y periféricas, linfoma de células T del adulto, linfoma de células B grandes, tumores mamarios; tumores pulmonares y mesoteliomas pleurales, adenocarcinoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de pulmón de células pequeñas; 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, cáncer de cabeza y de cuello, tumores testiculares y de ovario, carcinoma cervical, tumores endometriales y de próstata (por ejemplo, cáncer de próstata avanzado), carcinomas de la tiroides (por ejemplo, cáncer folicular de la tiroides), cáncer de colon (por ejemplo, adenocarcinoma de colon, adenoma de colon), tumores gástricos y adenocarcinomas gastrointestinales, carcinomas hepáticos, carcinomas pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino), tumores renales, teratocarcinomas y carcinomas embrionarios.

[0036] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de estados neurológicos, incluyendo epilepsia, dolor neuropático, isquemia cerebral, atrofia muscular espinal y bulbar, ataxia de Friedreich, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Rett, síndrome de cuerpos de Lewy difusos, síndrome de Gilles de la Tourette, enfermedades causadas por agregados proteicos, enfermedad de Kennedy y esclerosis múltiple.

[0037] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento del retraso mental, incluyendo síndrome de X frágil y síndrome de Rubinstein-Taybi.

[0038] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluyendo trastornos bipolares, depresión y esquizofrenia.

[0039] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluyendo respuestas inflamatorias del sistema nervioso, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), sarcoidosis y artritis.

[0040] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos inmunitarios, incluyendo enfermedades autoinmunitarias, reacciones inmunitarias crónicas contra el huésped, psoriasis, dermatitis atópica y lupus eritematoso sistémico.

[0041] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones, incluyendo infecciones causadas por protozoos, hongos, agentes fitotóxicos, virus y parásitos, por ejemplo infecciones de VIH, malaria, leishmaniosis, bilharziasis, amebiasis, tripanosomiasis africana, toxoplasmosis, criptosporidiosis, enfermedad de Chagas, infecciones causadas por *Eimeria tenella*, *Sarcocystis neurona*, *Neospora caninum*.

[0042] Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de trastornos cardiovasculares, incluyendo hipertrofia y descompensación cardíaca, restenosis, lesión por reperfusión, insuficiencia cardíaca e isquemia cardíaca. Los compuestos de la invención también son útiles en la prevención o el tratamiento de otras enfermedades tales como diabetes, enfermedades fibróticas de la piel, fibrosis, enfermedades renales, beta talasemia y enfermedades respiratorias, incluyendo trastornos pulmonares obstructivos crónicos y asma.

[0043] Los compuestos de la fórmula (I) también pueden usarse en combinación con agentes adicionales, en particular agentes anti-tumorales y de diferenciación, o bien mediante administraciones independientes, o bien mediante la inclusión de los dos principios activos en la misma formulación farmacéutica. Ejemplos no exhaustivos

de agentes adicionales adecuados incluyen:

- a) otros inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, SAHA, PXD101, JNJ-16241199, JNJ-26481585, SB939, ITF-2357, LBH589, PCI-24781, resminostat, CHR-3996, AR-42, ácido valproico, ácido butírico, MS-275, MGCD0103, chidamide o FK-228);
- b) moduladores del receptor retinoide tales como ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, bexaroteno, alitretinoína o tretinoína; vitamina D
- c) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, tal como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, derivados de platino como cis-platino, carboplatino, oxaliplatino, lobaplatino, satraplatino, nedaplatino, heptaplatino; mostaza nitrogenada tal como clorambucilo, melfalán, clometina, ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, uramustina, bendamustina, estramustina; busulfano, 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; azacitidina, decitabina; arabinósido de citosina o hidroxiaurea; antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como aclarubicina, amrubicina, daunomicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, valrubicina, zorubicina; mitoxantrona; o antibióticos a partir de estreptomicetos como actinomicina, bleomicina, mitomicina o plicamicina); agentes antimitóticos (por ejemplo, de alcaloides de vinca como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina; taxoides como docetaxel o paclitaxel o tesetaxel; epotilonas como ixabepilona) e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido; amsacrina, camptotecina, irinotecan, rubitecan y topotecan);
- d) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores por disminución 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 la aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5-alfareductasa tales como finastérido;
- e) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteínasa e inhibidores de la función receptora del activador de plasminógeno del tipo urocinasa);
- 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 panitumumab, el anticuerpo anti IGF1 R figitumumab), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de MEK, inhibidores de la tirosina cinasa e inhibidores de la serina / treonina cinasa, por ejemplo enzastaurin, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib, everolimus, sirolimus o temsirolimus;
- 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 bevacizumab [AvastinTM], lenalidomida o talidomida);
- h) inhibidores del ciclo celular incluyendo 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 implicadas en la mitosis y en la regulación de la citocinesis;
- i) inhibidores de la proteasoma (por ejemplo, lactacistina, bortezomib, epoxomicina);
- j) inhibidores de HSP90 (por ejemplo, 17-AAG, AT-13387, KOS-953, KOS-1022, CNF-1010, CNF-2024, IPI-504, IPI-926, SNX 5422, STA-9090, VER-52296, PU-H17 o XL-888);
- k) inhibidores de COX-2 selectivos (por ejemplo, celecoxib), o AINE no selectivos (por ejemplo, diclofenaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno o naproxeno).

[0044] En otro aspecto, un compuesto de la fórmula general (I) puede usarse en combinación con terapia de radiación. En aún otro aspecto, un compuesto de la fórmula general (I) puede administrarse en combinación con combinaciones de quimioterapia convencionales tales como, pero sin restringirse 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).

[0045] La invención también comprende composiciones farmacéuticas caracterizadas por contener uno o más principios activos de la fórmula (I), en asociación con vehículo, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

[0046] Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por medio de cualquiera de los modos aceptados de administración o agentes para atender a utilidades similares. Por lo tanto, la administración puede ser, por ejemplo, oral, nasal, parental (intravenosa, subcutánea, intramuscular), bucal, sublingual, rectal, tópica, transdérmica, intravesical, o usando cualquier otra ruta de administración.

[0047] Los compuestos de la fórmula (I) pueden formularse farmacéuticamente de acuerdo con métodos conocidos. Las composiciones farmacéuticas pueden elegirse en función de los requisitos del tratamiento. Tales composiciones se preparan mediante mezclado y están convenientemente adaptadas para una administración oral o

parenteral y, en ese sentido, pueden administrarse en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, píldoras, soluciones líquidas inyectables o infusibles, suspensiones o supositorios.

[0048] Los comprimidos y cápsulas para una administración oral se presentan normalmente en forma de dosis unitaria y contienen excipientes convencionales tales como aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de formación de comprimidos, lubricantes, detergentes, disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes y agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse usando métodos bien conocidos en la técnica.

[0049] Las cargas adecuadas incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los disgregantes adecuados incluyen polivinilpirrolidona y derivados de almidón tal como almidón glicolato de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes adecuados incluyen lauril sulfato de sodio.

[0050] Las composiciones sólidas orales pueden prepararse mediante métodos convencionales de mezclado, de carga o de formación de comprimidos. La operación de mezclado puede repetirse para distribuir el principio activo por la totalidad de composiciones que contienen grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales.

[0051] Las preparaciones líquidas orales pueden encontrarse en forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua o con un vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil celulosa, gelatina, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, tal como lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), tal como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilen glicol o alcohol etílico; conservantes, tal como *p*-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico y, si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales.

[0052] Las formulaciones orales también incluyen formulaciones de liberación lenta convencionales tales como gránulos o comprimidos con recubrimiento entérico.

[0053] La preparación farmacéutica para la administración por inhalación puede suministrarse a partir de un insuflador, paquetes presurizados de nebulizador u otro medio conveniente de suministro de una pulverización en aerosol.

[0054] Para una administración parenteral (por ejemplo, inyección de bolo o infusión continua), pueden prepararse dosificaciones unitarias fluidas (por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis), que contienen el compuesto y un vehículo estéril. El compuesto puede estar o bien suspendido o bien disuelto, dependiendo del vehículo y la concentración. Las soluciones parenterales se preparan normalmente mediante disolución del compuesto en un vehículo, esterilización por filtración, carga de viales adecuados y sellado. De manera ventajosa, también pueden estar disueltos en el vehículo adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes de tamponamiento. Para aumentar la estabilidad, la composición puede congelarse después de haber cargado los viales y de haber retirado el agua a vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto por que el compuesto puede estar suspendido en el vehículo en lugar de disolverse, y esterilizarse mediante exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en el vehículo estéril. De manera ventajosa, un agente tensioactivo o agente humectante puede estar incluido en la composición para facilitar una distribución uniforme del compuesto de la invención.

[0055] Para una administración bucal o sublingual, las composiciones pueden ser comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o gel.

[0056] Los compuestos pueden formularse farmacéuticamente como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao, polietilen glicol, u otros glicéridos, para una administración rectal.

[0057] Otro medio de administración de los compuestos de la invención se refiere al tratamiento tópico. Las formulaciones tópicas pueden contener por ejemplo pomadas, cremas, lociones, geles, soluciones, pastas y / o pueden contener liposomas, micelas y / o microesferas. Los ejemplos de pomadas incluyen pomadas oleaginosas tales como aceites vegetales, grasas animales, hidrocarburos semisólidos, pomadas emulsionables tales como sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra, petrolato hidrófilo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ácido esteárico, pomadas solubles en agua que contienen polietilen glicoles de diversos pesos moleculares. Una referencia para las formulaciones es el libro de Remington (*"Remington: The Science and Practice of Pharmacy"*, Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Las cremas, como conocen los expertos en formulación, son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, y contienen una fase de aceite, un emulsionante y una fase acuosa. La fase de aceite contiene, por lo general, petrolato y un alcohol tal como alcohol cetílico o esteárico. El emulsionante en una formulación en crema se elige de entre agentes tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos o anfotéricos. Los

geles monofásicos contienen las moléculas orgánicas distribuidas de manera uniforme en el líquido, que por lo general es acuoso, pero preferiblemente estos también contienen un alcohol y, opcionalmente, un aceite. Son agentes gelificantes preferidos los polímeros de ácido acrílico reticulados (por ejemplo, polímeros de tipo carbómero, tal como carboxipolialquilenos, que se encuentran comercialmente disponibles bajo la marca comercial CarbopolTM). También se prefieren los polímeros hidrófilos, tales como polioxietileno, copolímeros de polioxietileno - polioxipropileno y alcohol polivinílico; polímeros de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y metilcelulosa; gomas, tal como goma xantana y goma de tragacanto; alginato de sodio; y gelatina. Pueden añadirse agentes de dispersión tales como alcohol o glicerina para la preparación de gel. El agente gelificante puede dispersarse mediante mezclado y / o picado fino.

[0058] Las formulaciones adecuadas para una administración tópica al ojo también incluyen gotas oftálmicas, en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en especial un disolvente acuoso para el principio activo.

[0059] Un método adicional de administración de los compuestos de la invención se refiere al suministro transdérmico. Las formulaciones transdérmicas típicas comprenden vectores acuosos y no acuosos convencionales, tales como cremas, aceites, lociones o pastas o pueden encontrarse en forma de membranas o parches medicados. Una formulación prevé que un compuesto de la invención se disperse dentro de un parche sensible a la presión que se adhiere a la piel. Esta formulación posibilita que el compuesto se difunda desde el parche hasta el paciente a través de la piel. Para una liberación constante del fármaco a través de la piel, pueden usarse caucho natural y silicona como adhesivos sensibles a la presión.

[0060] Los usos y métodos que se han mencionado en lo que antecede también incluyen la posibilidad de administración conjunta de agentes terapéuticos adicionales, de forma simultánea o retardada con respecto a la administración del compuesto de la fórmula (I).

[0061] En los usos y métodos que se han mencionado previamente, la dosificación de los compuestos de la fórmula (I), puede variar dependiendo de una diversidad de factores que incluyen el tipo y el estado del paciente, el grado de gravedad de la enfermedad, el modo y la hora de administración, la dieta y las combinaciones de fármacos. Como una indicación, estos pueden administrarse dentro de un intervalo de dosis de entre 0,001 y 1000 mg / kg / día. La determinación de las dosificaciones óptimas para un paciente particular es bien conocida por un experto en la materia.

[0062] Como es práctica común, normalmente las composiciones están acompañadas por instrucciones escritas o impresas para su uso en el tratamiento en cuestión.

[0063] Los siguientes ejemplos y datos biológicos se presentan con el fin de ilustrar adicionalmente la invención.

Parte experimental

Síntesis química

Métodos

[0064] A menos que se indique lo contrario, se encontró que la totalidad de los reactivos de partida estaba comercialmente disponible y se usaron sin purificación anterior alguna. De forma específica, pueden haberse usado las siguientes abreviaturas en las descripciones de los métodos experimentales:

RMN (Resonancia Magnética Nuclear)	¹ H (protón)
MHz (Megahercio)	Hz (Hercio)
HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento)	CL-EM (cromatografía líquida - espectro de masas)
s (segundos)	min (minutos)
h (horas)	mg (miligramos)
g (gramos)	μl (microlitros)
ml (mililitros)	mmol (milimoles)
M (molaridad)	rt (tiempo de retención en minutos)
T. A. (temperatura ambiente)	MW (microondas)
AcOH (ácido acético)	BOC (<i>tert</i> -butoxicarbonilo)
BOC anhídrido (di- <i>tert</i> -butildicarbonato)	Bu ₄ NBr (bromuro de tetrabutilamonio)
CH ₃ CN (acetonitrilo)	DCM (diclorometano)
DIPEA (<i>N,N</i> -diisopropiletilamina)	DMF (dimetilformamida)

DMSO (dimetil sulfóxido)	DMSO-d ₆ (dimetil sulfóxido deuterado)
EDC (clorhidrato de 1-3(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida)	Et ₂ O (dietil éter)
EtOAc (acetato de etilo)	EtOH (etanol)
HCl (ácido clorhídrico)	HOBt (1-hidroxibenzotriazol)
<i>i</i> -PrOH (alcohol isopropílico)	K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)
MeOH (metanol)	NaBH(OAc) ₃ (triacetoxiborohidruro de sodio)
Na ₂ CO ₃ (carbonato de sodio)	NaHCO ₃ (hidrógeno carbonato 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 (amoníaco)
Pd(OAc) ₂ (acetato de paladio)	P(o-tol) ₃ (tri-o-tolil-fosfano)
TEA (triethylamina)	TFA (ácido trifluoroacético)

[0065] Excepto en los casos en los que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados) o K (Kelvin).

5 **[0066]** Los espectros de RMN de ¹H se adquirieron con un instrumento de 300 MHz de Bruker. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, 8 unidades). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hercios (Hz) y los patrones de división se describen como s (singlete), s. a. (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintete), m (multiplete).

10 **[0067]** Los análisis de CL-EM se llevaron a cabo de acuerdo con los siguientes métodos:

Método A:

15 **[0068]** Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm); Fase A: agua Milli-Q / CH₃CN 95 / 5 + 0,07 % de ácido fórmico; Fase B: CH₃CN + 0,05 % de ácido fórmico; caudal: 0,6 ml / min; detección UV (matriz de DIODOS) de 210 a 400 nm; detección de ESI+ en el intervalo de 100 - 2000 m / z; HPLC: Waters Acquity UPLC; EM: Micromass SQD Cuadrupolo sencillo (Waters).

20 **[0069]** Gradiente: 0 min (A: 98 %, B: 2 %), 0 - 3,00 min (A: 0 %, B: 100 %), 3,00 - 3,50 min (A: 0 %, B: 100 %), 3,50 - 4,50 min (A: 98 %, B: 2 %).

Método B:

25 **[0070]** 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; caudal: 0,6 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

30 **[0071]** 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 C:

35 **[0072]** Columna XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm); Fase A: agua + 0,1 % de TFA; Fase B: CH₃CN + 0,1 % de TFA; caudal: 2,0 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

[0073] Gradiente: 0 - 1,00 min (A: 95 %, B: 5 %), 1,00 - 8,00 min (A: 0 %, B: 100 %), 8,00 - 8,10 min (A: 90 %, B: 10 %), 8,10 - 8,50 (A: 95 %, B: 5 %), 8,50 - 9,50 (A: 95 %, B: 5 %).

40 Método D:

[0074] Columna Acquity: XBridge C8 (50 x 4,6 mm, 3,5 µm); Fase A: agua + 0,1 % de TFA; Fase B: CH₃CN + 0,1 % de TFA; caudal: 2,0 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

45 **[0075]** Gradiente: 0 - 1,00 min (A: 95 %, B: 5 %), 1,00 - 7,50 min (A: 0 %, B: 100 %), 7,50 - 8,50 min (A: 0 %, B: 100 %), 8,50 - 8,60 min (A: 95 %, B: 5 %), 8,60 - 9,60 min (A: 95 %, B: 5 %).

Método E:

50 **[0076]** Columna Acquity: Atlantis C18 (50 x 2,1 mm, 3 µm); Fase A: agua + 0,1 % de TFA;

[0077] Fase B: CH₃CN + 0,1 % de TFA; caudal: 0,3 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

5 **[0078]** 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 %).

Método F:

10 **[0079]** Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm); Fase A: agua / MeOH 95 / 5 + 0,1 % de ácido fórmico; Fase B: agua / MeOH 5 / 95 + 0,1 % de ácido fórmico; caudal: 0,6 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C;

[0080] Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

15 **[0081]** 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 G:

20 **[0082]** Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm); Fase A: agua / MeOH 95 / 5 + 0,1 % de ácido fórmico; Fase B: agua / MeOH 5 / 95 + 0,1 % de ácido fórmico; caudal: 0,6 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C;

[0083] Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

25 **[0084]** 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 %).

Método H:

30 **[0085]** Columna Acquity UPLC-BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm); Fase A: agua / MeOH 95 / 5 + 0,1 % de TFA; Fase B: agua / MeOH 5 / 95 + 0,1 % de TFA; caudal: 0,6 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

35 **[0086]** 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 I:

40 **[0087]** Columna Acquity: Synergi Polar de Phenomenex (50 x 2,0 mm, 4 µm); Fase A: agua / CH₃CN 95 / 5 + 0,1 % de TFA; Fase B: agua / CH₃CN 95 / 5 + 0,1 % de TFA; caudal: 0,4 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters HPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

45 **[0088]** 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 %), 8,60 - 9,60 min (A: 95 %, B: 5 %).

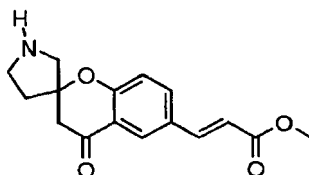
Método J:

50 **[0089]** 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; caudal: 0,6 ml / min; longitud de onda de detección UV 254 nm o BPI; detección de ESI+ 3,2 kV, 25 V, 350 °C; Waters Acquity UPLC, Micromass ZQ 2000 Cuadrupolo sencillo (Waters).

55 **[0090]** 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 %), 4,00 - 4,10 min (A: 95 %, B: 5 %); 4,10 - 5,00 min (A: 95 %, B: 5 %).

[0091] La mayor parte de las reacciones se supervisaron por cromatografía de capa fina (CCF) con placas de gel de sílice de Merck de 0,2 mm (60F-254), visualizadas con luz UV (254 nm). Las columnas cromatográficas se rellenaron con gel de sílice 60 de Merck (0,04 - 0,063 mm).

60

Producto Intermedio 1: Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico**[0092]****ETAPA A**

[0093] Una mezcla de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (5,00 g, 23,3 mmol), 1-BOC-pirrolidin-3-ona (4,30 g, 23,3 mmol) y pirrolidina (3,87 ml, 46,5 mmol) en MeOH (20 ml) se calentó bajo irradiación de microondas durante 4 h a 70 °C. La solución se concentró a vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 95 : 5 a 7 : 3) para dar éster *terc*-butilico del ácido (±)-6-bromo-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-1'-carboxílico (6,00 g) como un sólido de color amarillo.

Y = 68 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 56: 326

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (d, *J* = 2,64 Hz, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 8,80, 2,05 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 3,50 - 3,66 (m, 2 H), 3,23 - 3,46 (m, 1 H), 2,88 - 3,04 (m, 1 H), 2,84 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,23 - 2,39 (m, 1 H), 1,84 - 2,02 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

ETAPA B

[0094] Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido (±)-6-bromo-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-1'-carboxílico (4,70 g, 12,3 mmol), Pd(OAc)₂ (55,1 mg, 0,246 mmol), P(o-tol)₃ (149 mg, 0,490 mmol), TEA (5,13 ml, 36,8 mmol), acrilato de metilo (3,32 ml, 36,9 mmol) en DMF seca (10 ml) se calentó bajo atmósfera de N₂ hasta 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta T. A., la solución se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 veces 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se recristalizó en éter de petróleo : diisopropiléter (1 : 1) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (3,85 g) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 81 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 56: 332

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8,80, 2,05 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,03 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,69 - 4,00 (m, 1 H), 3,53 - 3,69 (m, 2 H), 3,26 - 3,48 (m, 1 H), 2,81 - 3,07 (m, 2 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 1,81 - 2,05 (m, 1 H), 1,48 (s. a., 9 H).

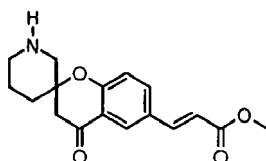
ETAPA C

[0095] HCl 4 M en dioxano (10 ml, 80 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (4,30 g, 11,2 mmol) en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió (3,3 g) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 92 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 288

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,65 (s. a., 2 H), 7,97 - 8,11 (m, 2 H), 7,70 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 9,39 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,50 - 3,67 (m, 1 H), 3,35 - 3,49 (m, 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 1 H), 3,21 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 3,11 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 2,20 - 2,43 (m, 1 H), 2,10 (dt, *J* = 14,01, 9,87 Hz, 1 H).

Producto Intermedio 2: Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico**[0096]****ETAPA A**

[0097] Una mezcla de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (4,36 g, 20,3 mmol), 1-BOC-piperidin-3-ona (3,93 g, 20,3 mmol) y pirrolidina (3,38 ml, 40,6 mmol) en MeOH (15 ml) se calentó en el aparato de microondas a 70 °C

durante 3 h. La solución se concentró a continuación a vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 9 : 1 a 8 : 2) para dar éster *terc*-butílico del ácido ($\pm$)-6-bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin-6-il]-1'-carboxílico (6,3 g) como un aceite de color rojo.

Y = 78 %

5 CL-EM: (ES+) MNa^+ : 418

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,98 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,58 (dd, $J = 8,80, 2,05$ Hz, 1 H), 6,86 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 3,89 - 4,06 (m, 1 H), 3,72 - 3,89 (m, 1 H), 3,12 (d, $J = 14,09$ Hz, 1 H), 3,10 (ddd, $J = 13,50, 9,98, 3,52$ Hz, 1 H), 2,75 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,68 (d, $J = 117,61$ Hz, 1 H), 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 1,05 - 1,99 (m, 11 H).

10 ETAPA B

[0098] Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido ($\pm$)-6-bromo-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-1'-carboxílico (6,0 g, 15,19 mmol), $Pd(OAc)_2$ (68,1 mg, 0,304 mmol), $P(o-tol)_3$ (184,7 mg, 0,608 mmol), TEA (6,33 ml, 45,6 mmol), acrilato de metilo (4,10 ml, 45,57 mmol) en DMF seca (15 ml) se calentó bajo atmósfera de N_2 hasta 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta T. A., la solución se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó 3 veces con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 8 : 2 a 7 : 3) para dar éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (6,0 g) como un sólido de color amarillo.

20 Y = 98 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 402

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,97 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,91 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 3,75 - 3,82 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,16 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 2,97 - 3,10 (m, 1 H), 2,87 (m, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,76 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 1,99 - 2,09 (m, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 2 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,30 (s, 9 H).

25

ETAPA C

[0099] HCl 4 M en dioxano (15 ml, 60 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (3,0 g, 7,48 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió (2,4 g) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 95 %

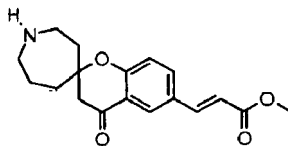
CL-EM: (ES+) MH^+ : 302

RMN de 1H ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 9,65 (s. a., 1 H), 8,86 (s. a., 1 H), 8,05 (dd, $J = 8,80, 2,35$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,41 - 3,55 (m, 1 H), 3,11 - 3,27 (m, 2 H), 3,02 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,87 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 1,99 - 2,17 (m, 1 H), 1,80 - 1,99 (m, 1 H), 1,54 - 1,80 (m, 2 H).

35

40 **Producto Intermedio 3: Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico**

[0100]



45

ETAPA A

[0101] Una mezcla de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (5,04 g, 23,4 mmol), 1-BOC-azepan-4-ona (5,00 g, 23,4 mmol) y pirrolidina (3,90 ml, 46,8 mmol) en MeOH (100 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La solución se concentró a continuación a vacío y se añadió agua a la mezcla. La solución se neutralizó con HCl al 20 % y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 9 : 1 a 8 : 2) para dar éster *terc*-butílico del ácido ($\pm$)-6-bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-azepan-6-il]-1'-carboxílico (7,5 g).

Y = 78 %

55 CL-EM: (ES+) MNa^+ : 432

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 7,96 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,56 (dd, $J = 8,80, 2,35$ Hz, 1 H), 6,89 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 3,45 - 3,78 (m, 2 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,31 (ddd, $J = 12,62, 10,27, 2,35$ Hz, 1 H), 2,78 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,68 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,09 - 2,27 (m, 2 H), 1,72 - 2,03 (m, 2 H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

60

ETAPA B

[0102] Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido ($\pm$)-6-bromo-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-1'-carboxílico (7,20 g, 17.6 mmol), Pd(OAc)₂ (78 mg, 0.35 mmol), P(o-tol)₃ (213 mg, 0.70 mmol), TEA (7.32 ml, 52.7 mmol), acrilato de metilo (4.74 ml, 52.7 mmol) en DMF seca (20 ml) se calentó bajo atmósfera de N₂ hasta 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta T. A., la solución se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 8 : 2 a 7 : 3) para dar éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (7.1 g) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 97 %

CL-EM: (ES+) MNa⁺: 438

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (d, *J* = 2.35 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 8.51, 2.35 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 16.43 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J* = 8.80 Hz, 1 H), 6.39 (d, *J* = 15.85 Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.45 - 3.76 (m, 2 H), 3.20 - 3.45 (m, 2 H), 2.82 (d, *J* = 16.73 Hz, 1 H), 2.71 (d, *J* = 16.73 Hz, 1 H), 2.20 (dd, *J* = 14.38, 6.16 Hz, 2 H), 1.57 - 2.03 (m, 4 H), 1.48 (s, 9 H).

ETAPA C

[0103] HCl 4 M en dioxano (20 ml, 80 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (6.00 g, 14.5 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió (4.07 g) como un sólido de color amarillo claro (sal de clorhidrato).

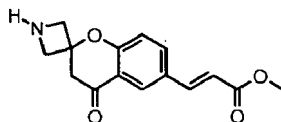
Y = 80 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 316

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9.12 (s. a., 2 H), 7.88 - 8.16 (m, 2 H), 7.68 (d, *J* = 16.14 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.51 Hz, 1 H), 6.57 (d, *J* = 15.85 Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.03 - 3.35 (m, 4 H), 2.95 (d, *J* = 16.73 Hz, 1 H), 2.89 (d, *J* = 16.73 Hz, 1 H), 2.04 - 2.37 (m, 3 H), 1.81 - 2.00 (m, 2 H), 1.66 - 1.79 (m, 1 H).

Producto Intermedio 4: Éster metílico del ácido (E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico

[0104]



ETAPA A

[0105] 1-BOC-azetidin-3-ona (2.00 g, 11.7 mmol) se añadió a una mezcla de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona (2.50 g, 11.7 mmol) y pirrolidina (0.97 ml, 11.7 mmol) en MeOH (8 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C mediante MW (recipiente cerrado) durante 5 h. La solución se concentró a continuación a vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc de 9 : 1 a 8 : 2) para dar éster *terc*-butilico del ácido 6-bromo-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin-6-il)-1'-carboxílico (2.50 g) como un sólido de color amarillo.

Y = 58 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 56: 312

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7.81 (dd, *J* = 2.64, 0.59 Hz, 1 H), 7.78 (dd, *J* = 8.51, 2.64 Hz, 1 H), 7.16 (dd, *J* = 8.51, 0.59 Hz, 1 H), 3.99 (d, *J* = 9.39 Hz, 2 H), 3.89 (d, *J* = 9.68 Hz, 2 H), 3.20 (s, 2 H), 1.38 (s, 9 H).

ETAPA B

[0106] Una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido 6-bromo-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin-6-il)-1'-carboxílico (2.50 g, 6.80 mmol), Pd(OAc)₂ (29.0 mg, 0.129 mmol), P(o-tol)₃ (85.0 mg, 0.279 mmol), TEA (2.80 ml, 20.4 mmol) y acrilato de metilo (1.80 ml, 20.4 mmol) en DMF seca (5 ml) se calentó bajo atmósfera de N₂ hasta 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta T. A., la solución se filtró sobre una almohadilla de celite y se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se lavó a continuación con agua y salmuera, y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 8 : 2 a 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (2.30 g) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 90 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 56: 318

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.03 (dd, *J* = 8.51, 2.35 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 2.05 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 16.14 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 8.51 Hz, 1 H), 6.60 (d, *J* = 15.85 Hz, 1 H), 4.01 (d, *J* = 9.68 Hz, 2 H), 3.91 (d,

$J = 9,68$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,21 (s, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

ETAPA C

- 5 **[0107]** HCl 4 M en dioxano (5,0 ml) se añadió a una solución de éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidín)-6-il]-acrílico (1,50 g, 4,02 mmol) en DCM (28 ml) y la mezcla se agitó a T. A. durante la noche. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió (1,14 g, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

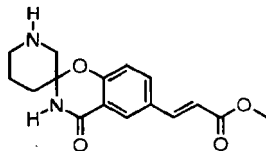
Y = 92 %

- 10 CL-EM: (ES+) MH^+ : 274

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,44 (s. a., 1 H), 9,32 (s. a., 1 H), 8,07 (dd, $J = 8,80, 2,35$ Hz, 1 H), 8,03 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,08 - 4,25 (m, 4 H), 3,73 (s, 3 H), 3,32 (s, 2 H).

- 15 **Producto Intermedio 5: Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-{3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico**

[0108]



20

ETAPA A

- 25 **[0109]** 1-BOC-piperidin-3-ona (4,0 g, 20 mmol) se añadió a una mezcla de 5-bromo-2-hidroxibenzamida (2,0 g, 9,2 mmol) y pirrolidina (0,76 ml, 9,2 mmol) en MeOH (7,5 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C mediante MW (recipiente cerrado) durante 5 h. La solución se concentró a continuación a vacío y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM / EtOAc 7 : 3) para dar éster *terc*-butílico del ácido ($\pm$)-6-bromo-3,4-dihidro-4-oxo-espiro-[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-1'-carboxílico (2,50 g) como un sólido de color amarillo.

- 30 Y = 68 %

CL-EM: (ES+) MNa^+ : 421

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,93 (s. a., 1 H), 7,83 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,79 (m, 1 H), 6,65 - 7,16 (m, 1 H), 3,92 - 4,17 (m, 1 H), 3,70 - 3,89 (m, 1 H), 2,80 - 3,17 (m, 2 H), 1,97 - 2,19 (m, 1 H), 1,58 - 1,93 (m, 3 H), 0,82 - 1,52 (m, 9 H).

35

ETAPA B

- 40 **[0110]** Una solución de éster *terc*-butílico del ácido ($\pm$)-6-bromo-3,4-dihidro-4-oxo-espiro-[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-1'-carboxílico (2,50 g, 6,30 mmol) en DMF seca (5 ml) se trató con $Pd(OAc)_2$ (26,0 mg, 0,130 mmol), $P(o-tol)_3$ (76,6 mg, 0,252 mmol), TEA (2,6 ml, 19 mmol) y acrilato de metilo (1,7 ml, 19 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Producto Intermedio 4, Etapa B, para dar éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-{1'-*terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico (2,30 g) como un sólido de color naranja claro.

Y = 75 %

- 45 CL-EM: (ES+) MNa^+ : 425

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,88 (s. a., 1 H), 7,86 - 8,11 (m, 2 H), 7,69 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 6,72 - 7,12 (m, 1 H), 6,57 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,93 - 4,11 (m, 1 H), 3,76 - 3,89 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,79 - 3,15 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 1 H), 1,60 - 1,95 (m, 3 H), 1,05 - 1,51 (m, 9 H).

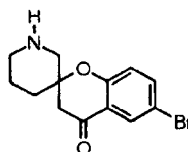
- 50 **ETAPA C**

- [0111]** Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-{1'-*Terc*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico (1,90 g, 4,72 mmol) en DCM (33 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (5,90 ml) tal como se describe para el Producto Intermedio 4, Etapa C, dando éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico (1,35 g, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo claro.

Y = 84 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 303

- 60 RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,43 - 9,72 (m, 1 H), 8,70 - 9,03 (m, 1 H), 8,05 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J = 8,66, 2,20$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,59 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,46 - 3,63 (m, 1 H), 2,77 - 3,32 (m, 3 H), 1,56 - 2,23 (m, 4 H).

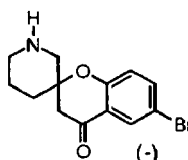
Producto Intermedio 6: (±)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona**[0112]**

[0113] Éster *terc*-butílico del ácido (±)-6-Bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin-6-il]-1'-carboxílico (Producto Intermedio 2 ETAPA A, 2,50 g, 6,31 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y HCl 4 M en dioxano (5 ml) se añadió a la solución resultante. La mezcla se agitó durante 5 h a T. A. y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar clorhidrato de (±)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (2,079 g).

Y = 89 %

CL-EM: 297

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 9,69 (s. a., 1 H), 8,83 (s. a., 1 H), 7,82 (d, $J = 2,93$ Hz, 1 H), 7,80 (dd, $J = 6,75$, 2,64 Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 3,39 - 3,54 (m, 1 H), 3,10 - 3,26 (m, 2 H), 3,00 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,86 (d, $J = 17,31$ Hz, 1 H), 2,62 - 2,86 (m, 1 H), 1,98 - 2,18 (m, 1 H), 1,78 - 1,98 (m, 1 H), 1,56 - 1,78 (m, 2 H).

Producto Intermedio 7: (-)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona**[0114]**

[0115] Ácido (R)-2-Acetoxi-2-fenilacético (0,732 g, 3,77 mmol) se disolvió en DCM (50 ml). Se añadieron TEA (1,577 ml, 11,32 mmol), EDC (1,085 g, 5,66 mmol) y HOBt·H₂O (0,866 g, 5,62 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante 10 min.

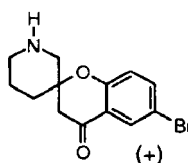
[0116] Se añadió clorhidrato de (±)-6-Bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (Producto Intermedio 6, 1,39 g, 4,12 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante 18 h y se lavó a continuación con NaHCO₃ al 5 % y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad.

[0117] La mezcla en bruto de diastereoisómeros se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc de 6 : 4 a 3 : 7). El isómero menos polar que se eluyó en primer lugar (430 mg, 22 %, RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,68 - 7,83 (m, 2 H), 7,19 - 7,65 (m, 5 H), 6,94 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,11 (d, $J = 13,50$ Hz, 1 H), 3,45 - 3,87 (m, 1 H), 2,88 - 3,19 (m, 2 H), 2,77 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,67 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,10 (s, 3 H), 1,36 - 2,02 (m, 3 H), 1,00 - 1,32 (m, 1 H)) se disolvió a continuación en EtOH (25 ml) y HCl 12 M (25 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se evaporó a continuación el EtOH y el residuo se basificó con NaOH al 20 % y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar (-)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (216 mg).

Y = 80 %

Rotación óptica: $\alpha_D = -19,28^\circ$, c = 0,5 g / 100 ml en MeOH (sal de clorhidrato)

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,76 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,71 (dd, $J = 8,51$, 2,64 Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 2,91 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,78 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,74 - 2,90 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 1,52 - 1,79 (m, 2 H), 1,31 - 1,47 (m, 1 H).

Producto Intermedio 8: (+)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona**[0118]**

[0119] Ácido (R)-2-Acetoxi-2-fenilacético (0,732 g, 3,77 mmol) se disolvió en DCM (50 ml). Se añadieron TEA (1,577 ml, 11,32 mmol), EDC (1,08 g, 5,66 mmol) y HOBt·H₂O (0,866 g, 5,66 mmol) y la mezcla se agitó a T. A.

durante 10 min.

[0120] Se añadió clorhidrato de ($\pm$)-6-Bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (Producto Intermedio 6, 1,39 g, 4,12 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante 18 h. La capa orgánica se lavó a continuación con 5 % NaHCO₃ y con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad.

[0121] La mezcla en bruto de los diastereoisómeros se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo / EtOAc de 6 : 4 a 3 : 7). El isómero más polar (523 mg, 29 %, RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,67 - 7,85 (m, 2 H), 7,30 - 7,66 (m, 5 H), 6,73 (d, *J* = 9,39 Hz, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,46 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 3,62 - 4,02 (m, 1 H), 2,87 - 3,19 (m, 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,03 (s, 3 H), 1,41 - 1,94 (m, 2 H), 0,73 - 1,31 (m, 2 H)) se disolvió a continuación en EtOH (25 ml) y HCl 12 M (25 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante la noche. Se evaporó a continuación el EtOH y el residuo se basificó con NaOH al 20 % y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad para dar (+)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (267 mg).

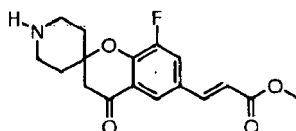
Y = 81 %

Rotación óptica: $\alpha_D = +12,16$ c = 0,50 g / 100 ml en MeOH (sal de clorhidrato).

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,76 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,71 (dd, *J* = 8,51, 2,64 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 2,91 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,78 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 2,74 - 2,90 (m, 2 H), 2,65 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 - 2,64 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 1,52 - 1,79 (m, 2 H), 1,31 - 1,47 (m, 1 H).

Producto Intermedio 9: Éster metílico del ácido (E)-3-{8-Fluoro-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico

[0122]



ETAPA A

[0123] Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxiacetofenona (4,30 g, 18,5 mmol), 1-BOC-piperidin-4-ona (3,68 g, 18,5 mmol) y pirrolidina (1,97 g, 27,7 mmol) en MeOH (50 ml) se calentó hasta reflujo durante 6 h. El disolvente se retiró, el residuo se disolvió a continuación en AcOEt y se enjuagó con NaHCO₃ al 5 %. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc de 9 : 1 a 8 : 2) para dar éster *terc*-butilico del ácido 8-fluoro-6-bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (4,18 g).

Y = 55 %

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,90 (dd, *J* = 10,12, 2,49 Hz, 1 H), 7,63 (dd, *J* = 2,35, 1,47 Hz, 1 H), 3,55 - 3,83 (m, 2 H), 3,02 - 3,16 (m, 2 H), 2,96 (s, 2 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 1,53 - 1,74 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H).

ETAPA B

[0124] Éster *terc*-butilico del ácido 8-Fluoro-6-bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-1'-carboxílico (4,17 g, 10,1 mmol) se disolvió en DMF (30 ml). Se añadieron TEA (1,40 ml, 10,0 mmol) y acrilato de metilo (2,60 g, 30,2 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron P(o-tol)₃ (0,123 g, 0,403 mmol) y Pd(OAc)₂ (45 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se calentó hasta 100 °C. Se añadió Pd(OAc)₂ adicional (45 mg, 0,20 mmol) a lo largo de 5 h y a continuación se continuó el calentamiento durante la noche. La solución de color pardo resultante se repartió entre Et₂O y H₂O y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc de 9 : 1 a 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (E)-3-{1'-*terc*-butoxicarbonil-8-fluoro-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (2,79 g).

Y = 66 %

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,08 (dd, *J* = 12,03, 2,05 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,00 - 3,19 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 1,58 - 1,77 (m, 2 H), 1,41 (s, 9 H).

ETAPA C

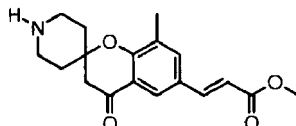
[0125] Una mezcla de éster metílico del ácido (E)-3-{1'-*terc*-butoxicarbonil-8-fluoro-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (2,78 g, 6,63 mmol) y HCl 4 M en dioxano (3 ml) en DCM (50 ml) se agitó a T. A. durante 5 h. El disolvente se retiró, el residuo se trituró en DCM y se filtró para dar el compuesto del título como su sal de clorhidrato (2,04 g).

Y = 87 %

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9,08 (s. a., 2 H), 8,12 (dd, $J = 12,03, 2,05$ Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,67 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H), 3,04 (s, 2 H), 2,96 - 3,11 (m, 2 H), 2,12 - 2,27 (m, 2 H), 1,91 - 2,04 (m, 2 H).

5 **Producto Intermedio 10: Éster metílico del ácido (E)-3-[8-Metil-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico**

[0126]

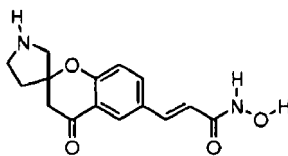


[0127] El compuesto se preparó comenzando a partir de 5-bromo-3-metil-2-hidroxiacetofenona siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Producto Intermedio 9. El compuesto del título se obtuvo como su sal de clorhidrato.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8,84 (s. a., 2 H), 7,96 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,99 - 3,25 (m, 4 H), 2,94 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,05 - 2,24 (m, 2 H), 1,83 - 2,04 (m, 2 H).

Ejemplo 1: ($\pm$)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0128]



ETAPA A

[0129] HCl al 20 % ac. (5 ml, 30 mmol) se añadió a una suspensión de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 1, Etapa B) (464 mg, 1,2 mmol) en AcOH glacial (5 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h y se evaporó a continuación a vacío para dar ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (370 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = cuantitativo

CL-EM: (ES+) MH^+ : 274

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,30 (s. a., 1 H), 9,79 (s. a., 1 H), 9,67 (s. a., 1 H), 7,87 - 8,19 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,08 (d, $J = 9,39$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,24 - 3,66 (m, 4 H), 3,21 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 3,11 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,22 - 2,43 (m, 1 H), 2,10 (dt, $J = 13,86, 9,94$ Hz, 1 H).

ETAPA B

[0130] TEA (0,50 ml, 3,6 mmol) se añadió a la suspensión de ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (370 mg, 1,20 mmol) en DCM (10 ml). Después de la completa disolución del ácido, se añadió BOC anhídrido (314 mg, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. La solución se vertió en agua (10 ml), se neutralizó con una solución de ácido cítrico al 5 % acuosa y se extrajo con DCM (3 veces 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. El producto en bruto (406 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Y = 91 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 56: 318

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,78 - 8,20 (m, 2 H), 7,57 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,61 (d, $J = 12,32$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,55 (m, 3 H), 3,15 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,98 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,11 - 2,28 (m, 1 H), 1,88 - 2,11 (m, 1 H), 1,27 - 1,52 (m, 9 H).

ETAPA C

[0131] TEA (0,271 ml, 1,95 mmol) se añadió a una solución de ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (484 mg, 1,29 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron EDC (372 mg, 1,95 mmol) y HOBT (263 mg, 1,95 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, se añadió a continuación NH_2OTH (182 mg, 1,56 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante la noche. La solución se lavó con una solución de NaHCO_3 al 5 % acuosa y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 98 : 2) para dar ($\pm$)-

(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (499 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 89 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 473

- 5 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,13 (s. a., 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 9,10 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,81 - 4,03 (m, 1 H), 3,52 - 3,69 (m, 2 H), 3 : 32 - 3,52 (m, 3 H), 3,15 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 2,98 (d, *J* = 17,31 Hz, 1 H), 2,09 - 2,24 (m, 1 H), 1,90 - 2,09 (m, 1 H), 1,70 (s. a., 3 H), 1,54 (s. a., 3 H), 1,40 (m, 9 H).

10 ETAPA D

[0132] HCl 1 M en Et₂O (5 ml, 5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (±)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (280 mg, 0,59 mmol) en DCM (2 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se

- 15 recogió (108 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

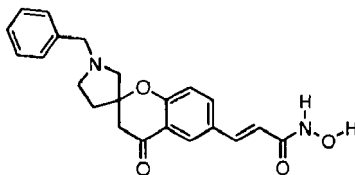
Y = 57 %

CL-EM: Método B, rt = 0,91; (ES+) MH⁺: 289

- 20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,74 (s. a., 1 H), 9,61 (s. a., 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 8,80, 2,05 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 3,55 (dd, *J* = 12,47, 5,72 Hz, 1 H), 3,42 (s. a., 2 H), 3,24 - 3,37 (m, 1 H), 3,20 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 3,10 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 2,21 - 2,43 (m, 1 H), 2,09 (dt, *J* = 14,09, 9,83 Hz, 1 H).

Ejemplo 2: (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

- 25 **[0133]**



ETAPA A

- 30 **[0134]** Una suspensión de sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrilico (440 mg, 1,36 mmol, Producto Intermedio 1) en una solución de NaHCO₃ al 10 % acuosa se extrajo con DCM (3 X 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en DCM (15 ml), se trató con benzaldehído (0,166 ml, 1,63 mmol) y NaBH(OAc)₃ (433 mg, 2,04 mmol), y la solución
- 35 transparente resultante se agitó a T. A. durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla y el pH se llevó a unas condiciones básicas con NH₃. La mezcla se extrajo con DCM (3 X 10 ml). La capa orgánica se secó, se evaporó, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrilico (482 mg) como un sólido de color amarillo claro.

- 40 Y = 94 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 378

- 45 RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,02 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,80, 2,35 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 7,13 - 7,39 (m, 5 H), 7,03 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,71 (d, *J* = 12,91 Hz, 1 H), 3,66 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H), 2,95 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 2,89 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 2,80 - 2,97 (m, 2 H), 2,63 - 2,80 (m, 2 H), 2,26 (ddd, *J* = 13,35, 7,78, 5,28 Hz, 1 H), 1,92 - 2,12 (m, 1 H).

ETAPA B

- 50 **[0135]** Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrilico (472 mg, 1,25 mmol) se hidrolizó con una solución de HCl al 20 % acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrilico (450 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 90 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 364

- 55 RMN de ¹H (DMSO-d₆, 353 K) δ (ppm): 7,96 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,93 (dd, *J* = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,53 - 7,71 (m, 3 H), 7,36 - 7,52 (m, 3 H), 7,14 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,44 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J* = 13,79 Hz, 1 H), 3,36 - 3,68 (m, 4 H), 3,22 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 3,10 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 2,22 - 2,47 (m, 2 H).

ETAPA C

[0136] Sal de clorhidrato del ácido (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (450 mg, 1,12 mmol) se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando

Y = 43 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 463

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,13 (s. a., 1 H), 7,90 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,67 - 7,84 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,16 - 7,39 (m, 5 H), 7,10 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 4,79 - 5,00 (m, 1 H), 3,86 - 4,10 (m, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,01 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,55 - 2,88 (m, 4 H), 1,88 - 2,18 (m, 2 H), 1,47 - 1,83 (m, 6 H).

ETAPA D

[0137] HCl 1 M en Et₂O (5 ml, 5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (172 mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml). Después de 1 h de agitación precipitó un sólido de color blanco, que se separó a continuación por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió para dar 83 mg de (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como su sal de clorhidrato.

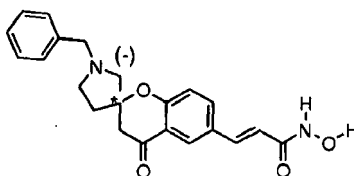
Y = 54 %

CL-EM: Método B, rt = 1,13; (ES+) MH⁺: 379

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,92 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,66, 2,20 Hz, 1 H), 7,57 - 7,73 (m, 2 H), 7,36 - 7,54 (m, 4 H), 7,14 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 4,46 (d, J = 12,91 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 13,50 Hz, 1 H), 3,40 - 3,67 (m, 4 H), 3,22 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,19 - 2,48 (m, 2 H).

Ejemplo 3: (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0138]

**ETAPA A**

[0139] TEA (1,89 ml, 13,6 mmol) se añadió a una solución de ácido (S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoico (1,57 g, 6,81 mmol) en DCM (80 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron EDC (1,95 g, 10,2 mmol) y HOBt (1,38 g, 10,2 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se añadió a continuación sal clorhídrica del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (Producto Intermedio 1, 2,20 g, 6,81 mmol) tratada previamente con TEA (0,947 ml, 6,81 mmol) en DCM (20 ml) y la mezcla se agitó a T. A. durante la noche. La solución se lavó con una solución de NaHCO₃ al 5 % acuosa y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / i-PrOH 99 : 1) y los diastereoisómeros se separaron. El menos polar se recrystalizó a partir de i-PrOH para dar éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-[(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (980 mg) como un sólido de color blanco.

Y = 29 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 500

Rotación óptica: α_D = +5,9°, c = 1,025 g / 100 ml en DCM

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,48 - 7,82 (m, 5 H), 7,38 (ddd, J = 10,78, 8,73, 1,61 Hz, 1 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H), 7,01 y 6,59 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,65 - 3,91 (m, 3 H), 3,28 - 3,57 (m, 1 H), 2,95 y 2,79 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,86 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,15 - 2,39 (m, 1 H), 1,69 - 2,15 (m, 1 H), 1,56 (d, J = 6,16 Hz, 3 H).

ETAPA B

[0140] HCl al 20 % ac. (5 ml, 30 mmol) se añadió a una suspensión de éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-[(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (926 mg, 1,85 mmol) en AcOH glacial (5 ml). La mezcla se agitó en el horno microondas a 120 °C durante 3 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con DCM. La fase acuosa se evaporó a vacío. Se añadieron MeOH (25 ml) y una cantidad catalítica de H₂SO₄ y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante la noche. La solución se vertió en agua y se añadió NH₃ para ajustar el valor de pH a 9 - 10. La fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄ y se

filtró. El disolvente se evaporó para dar éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (210 mg) como un aceite de color amarillo (base libre).

Y = 39,5 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 288

5 Rotación óptica: $\alpha_D = +1,97^\circ$, c = 0,72 g / 100 ml en DCM

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,99 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,74 - 3,10 (m, 6 H), 1,88 - 2,10 (m, 1 H), 1,65 - 1,85 (m, 1 H).

10 ETAPA C

[0141] Éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (180 mg, 0,63 mmol) se trató con benzaldehído y NaBH(OAc)₃ de acuerdo con el procedimiento que se usa para el Ejemplo 2, Etapa A para dar éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (180 mg).

15 Y = 76 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 378

Rotación óptica: $\alpha_D = +1,68^\circ$, c = 0,96 g / 100 ml en DCM

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,97 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 9,39, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,17 - 7,35 (m, 5 H), 7,10 (d, J = 9,10 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 2,91 - 3,04 (m, 2 H), 2,69 - 2,89 (m, 2 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 1,86 - 2,21 (m, 2 H).

ETAPA D

25 **[0142]** Éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (130 mg, 0,34 mmol) se hidrolizó usando una solución de HCl (20 %) acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (-)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (120 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 88 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 364

30 Rotación óptica: $\alpha_D = -3,4^\circ$ c = 0,43 g / 100 ml en MeOH

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,01 - 11,75 (m, 1 H), 7,91 - 8,12 (m, 2 H), 7,53 - 7,71 (m, 3 H), 7,37 - 7,53 (m, 3 H), 6,95 - 7,26 (m, 1 H), 6,30 - 6,57 (m, 1 H), 4,29 - 4,58 (m, 2 H), 2,91 - 3,67 (m, 6 H), 1,98 - 2,45 (m, 2 H).

ETAPA E

35 **[0143]** Sal de clorhidrato del ácido (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (110 mg, 0,275 mmol) se trató con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando (E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (80 mg) como un sólido de color amarillo claro.

40 Y = 63 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 463

45 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,13 (s. a., 1 H), 7,90 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,67 - 7,84 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,16 - 7,39 (m, 5 H), 7,10 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 4,79 - 5,00 (m, 1 H), 3,86 - 4,10 (m, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,47 - 3,58 (m, 1 H), 3,01 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,55 - 2,88 (m, 4 H), 1,88 - 2,18 (m, 2 H), 1,47 - 1,83 (m, 6 H).

ETAPA F

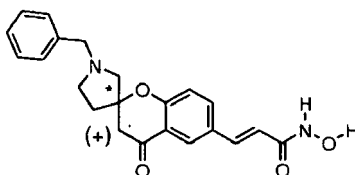
50 **[0144]** Clorhidrato de (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (31,3 mg) se obtuvo siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, Etapa D, comenzando a partir de 80 mg (0,17 mmol) del ácido hidroxámico protegido con THP.

Y = 44 %

Rotación óptica: $\alpha_D = -4,4^\circ$ c = 0,27 g / 100 ml en MeOH

CL-EM: Método F, rt = 1,22; (ES+) MH⁺: 379

55 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,92 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 8,36, 2,49 Hz, 1 H), 7,34 - 7,61 (m, 6 H), 7,12 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 6,51 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 4,34 (s. a., 2 H), 3,11 - 3,53 (m, 6 H), 2,29 - 2,44 (m, 2 H).

Ejemplo 4: (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0145]****ETAPA A**

[0146] Éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[1'-[(S)-2-(6-Metoxinaftalen-2-il)propanoil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (630 mg) se obtuvo como un sólido de color blanco tal como se describe en el procedimiento para el Ejemplo 3, Etapa A.

Y = 19 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 500Rotación óptica: $\alpha_D = -14,58^\circ$, c = 0,93 g / 100 ml en DCM

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7,32 - 8,17 (m, 5 H), 6,94 - 7,23 (m, 3 H), 6,77 (dd, J = 8,80, 2,35 Hz, 1 H), 6,40 y 6,21 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 6,12 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 4,00 - 4,21 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 3,67 - 3,84 (m, 2 H), 3,29 - 3,63 (m, 2 H), 2,97 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,69 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,20 - 2,46 (m, 1 H), 1,70 - 2,12 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 7,04 Hz, 3 H).

ETAPA B

[0147] HCl al 20 % ac. (5 ml) se añadió a una suspensión de éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[1'-[(S)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (600 mg, 1,20 mmol) en AcOH glacial (5 ml). La mezcla se trató siguiendo el procedimiento que se usa para el Ejemplo 3, Etapa B para dar éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (120 mg) como un sólido de color blanco (base libre).

Y = 34,8 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 288Rotación óptica: $\alpha_D = -1,077^\circ$, c = 0,26 g / 100 ml en DCM

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,99 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,74 - 3,10 (m, 6 H), 1,88 - 2,10 (m, 1 H), 1,65 - 1,85 (m, 1 H).

ETAPA C

[0148] Éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]acrílico (110 mg, 0,38 mmol) se trató con benzaldehído y NaBH(OAc)₃ de acuerdo con el procedimiento que se usa para el Ejemplo 2, Etapa A para dar éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (45 mg).

Y = 31,4 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 378Rotación óptica: $\alpha_D = -0,72^\circ$, c = 0,25 g / 100 ml en DCM

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,97 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 9,10, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,18 - 7,39 (m, 5 H), 7,10 (d, J = 9,10 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 3,01 (d, J = 16,43 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 10,56 Hz, 1 H), 2,69 - 2,80 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 10,56 Hz, 1 H), 2,56 - 2,64 (m, 1 H), 1,88 - 2,17 (m, 2 H).

ETAPA D

[0149] Éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (40 mg, 0,106 mmol) se hidrolizó en una solución de HCl al 20 % acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (+)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (33 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 78 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 364Rotación óptica: $\alpha_D = +10,08^\circ$, c = 0,25 g / 100 ml en MeOH

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,01 - 11,75 (m, 1 H), 7,91 - 8,12 (m, 2 H), 7,53 - 7,71 (m, 3 H), 7,37 - 7,53 (m, 3 H), 6,95 - 7,26 (m, 1 H), 6,30 - 6,57 (m, 1 H), 4,29 - 4,58 (m, 2 H), 2,91 - 3,67 (m, 6 H), 1,98 - 2,45 (m, 2 H).

ETAPA E

[0150] Sal de clorhidrato del ácido (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (33 mg, 0,083 mmol) se hizo que reaccionara con NH₂OTHP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando (E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (24 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 63 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 463

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,11 (s. a., 1 H), 7,89 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,70 - 7,86 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,18 - 7,37 (m, 5 H), 7,10 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 4,90 (s. a., 1 H), 3,85 - 4,09 (m, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 3,46 - 3,59 (m, 1 H), 2,98 (s, 2 H), 2,84 (d, J = 10,56 Hz, 1 H), 2,70 - 2,78 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 10,27 Hz, 1 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 1,89 - 2,18 (m, 2 H), 1,36 - 1,79 (m, 6 H).

ETAPA F

[0151] (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (15,8 mg) se obtuvo como su sal de clorhidrato siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, Etapa D, comenzando a partir de 24 mg (0,052 mmol) del ácido hidroxámico protegido con THP.

Y = 75 %

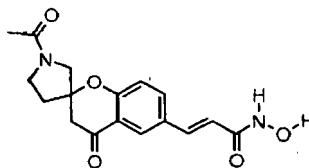
Rotación óptica: α_D = +10,27°, c = 0,255 g / 100 ml en MeOH

CL-EM: Método C, rt = 3,05; (ES+) MH⁺: 379

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,75 - 11,20 (m, 1 H), 10,69 (s, 1 H), 9,02 (s. a., 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 1 H), 7,36 - 7,68 (m, 6 H), 6,98 - 7,28 (m, 1 H), 6,44 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 4,24 - 4,63 (m, 2 H), 3,37 - 3,84 (m, 4 H), 2,94 - 3,22 (m, 2 H), 1,99 - 2,34 (m, 2 H).

Ejemplo 5: (±)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0152]

**ETAPA A**

[0153] Una suspensión de sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (400 mg, 1,23 mmol, Producto Intermedio 1) en DCM (15 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,105 ml, 1,49 mmol) y DIPEA (0,264 ml, 1,49 mmol) y se agitó a T. A. durante 1 h. La solución se evaporó a continuación a vacío y el producto en bruto se purificó por columna de cromatografía (eluyente: DCM / MeOH 95 : 5) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (240 mg).

Y = 59 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 330

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,06 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 1 H), 7,65 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,34 - 4,13 (m, 4 H), 2,82 - 3,12 (m, 2 H), 2,29 - 2,57 (m, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,87 - 2,09 (m, 1 H).

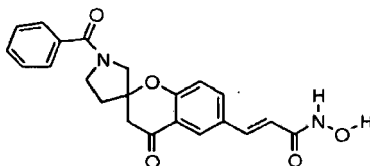
ETAPA B

[0154] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (240 mg, 0,73 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (135,5 mg, 0,43 mmol, 59 %). El ácido se trató con NH₂OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando (E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo claro (82 mg, 0,20 mmol, 46 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, Etapa D dio (±)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (64,2 mg, 97 %) como un sólido de color rojo.

Y = 27 % (a lo largo de 3 etapas)

CL-EM: Método B, rt = 1,02; (ES+) MH⁺: 331

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,83 - 8,04 (m, 1 H), 7,69 - 7,83 (m, 1 H), 7,43 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 6,88 - 7,18 (m, 1 H), 6,43 (d, J = 15,26 Hz, 1 H), 3,72 - 4,03 (m, 3 H), 3,27 - 3,44 (m, 1 H), 3,14 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,85 - 3,05 (m, 1 H), 2,03 - 2,37 (m, 2 H), 1,93 (s, 3 H).

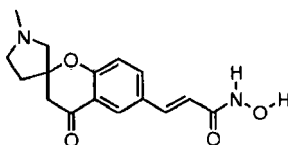
Ejemplo 6: (±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0155]**

[0156] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico se obtuvo comenzando a partir del Producto Intermedio 1 (124 mg, 0,383 mmol), cloruro de benzoilo (44,3 µl, 0,383 mmol) y DIPEA (13,6 µl, 0,766 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa A dando un sólido de color blanco (145 mg, 0,37 mmol, 97 %). El grupo éster metílico se hidrolizó en HCl (25 %) acuoso y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (111 mg, 0,294 mmol, 79 %). El ácido obtenido (101 mg, 0,268 mmol) se trató con NH₂OTH de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando (E)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo (41 mg, 0,086 mmol, 32 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa D dio (±)-(E)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (10 mg, 30 %) como un sólido de color rojo.

Y = 7 % (a lo largo de 4 etapas)

CL-EM: Método A, rt = 3,23 min; (ES+) MH⁺: 393

RMN de ¹H (MeOD-d₄) δ (ppm): 8,00 - 8,05 (m, 1 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 6 H), 7,11 (d, J = 8,4, 1 H), 6,44 (d, J = 14,3, 1 H), 3,65 - 4,08 (m, 4 H), 2,94 - 3,21 (m, 2 H), 2,09 - 2,45 (m, 2 H).

Ejemplo 7: (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0157]****ETAPA A**

[0158] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico se sintetizó mediante el tratamiento del Producto Intermedio 1 (253 mg, 0,78 mmol), con una solución de formaldehído al 37 % acuosa. (0,069 ml, 0,94 mmol), y NaBH(OAc)₃ (252 mg, 1,17 mmol) de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 2, Etapa A, para dar el producto como un sólido de color amarillo (111 mg).

Y = 47 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 302

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,05 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,10 (d, J = 10,56 Hz, 1 H), 2,98 (d, J = 16,43 Hz, 1 H), 2,91 (d, J = 16,43 Hz, 1 H), 2,84 - 3,04 (m, 1 H), 2,80 (s. a., 2 H), 2,50 (s. a., 3 H), 2,24 - 2,43 (m, 1 H), 1,98 - 2,22 (m, 1 H).

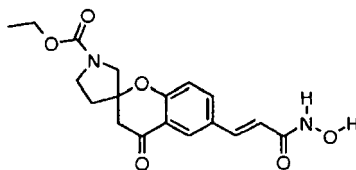
ETAPA B

[0159] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (105 mg, 0,35 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (110 mg, 0,34 mmol, 98 %) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato). El ácido se trató con NH₂OTH de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, para dar (E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (90 mg, 0,23 mmol, 68 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, Etapa D y purificación por HPLC preparativa dio (±)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (30,5 mg, 31 %) como su sal trifluoroacética.

Y = 21 % (a lo largo de 3 etapas)

CL-EM: Método B, rt = 1,30; (ES+) MH⁺: 303

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,48 (s. a., 1 H), 10,05 (s. a., 1 H), 9,02 (s. a., 1 H), 7,89 - 7,97 (m, 1 H), 7,78 - 7,89 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 15,11, 8,66 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,62 - 3,99 (m, 2 H), 3,00 - 3,59 (m, 4 H), 2,83 (d, J = 4,70 Hz, 3 H), 1,99 - 2,46 (m, 2 H).

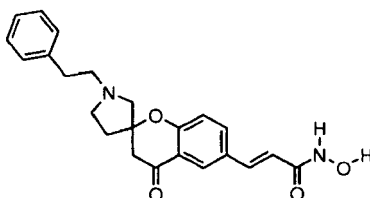
Ejemplo 8: (±)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0160]**

[0161] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-acrílico se obtuvo comenzando a partir del Producto Intermedio 1 (600 mg, 1,86 mmol,) y cloroformiato de etilo (0,212 ml, 2,23 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa A dando un sólido de color amarillo (600 mg, 1,67 mmol, 90 %). Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (600 mg, 1,67 mmol) se hidrolizó usando HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, y el ácido se purificó por cromatografía en columna (eluyente DCM / MeOH 95 : 5) dando 550 mg (95 %) de un sólido de color blanco. El producto (350 mg, 1,01 mmol) se trató con NH₂OTH de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando (E)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo (370 mg, 0,83 mmol, 82 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa D dio (±)-(E)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (49 mg, 16 %) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 11 % (a lo largo de 4 etapas)

CL-EM: Método D, rt = 3,70; (ES+) MH⁺: 361

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,66 (s. a., 1 H), 7,92 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J = 8,80, 2,05 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,98 - 4,12 (m, 2 H), 3,66 (dd, J = 12,03, 1,47 Hz, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,35 - 3,48 (m, 2 H), 3,15 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,90 - 2,99 (m, 1 H), 1,93 - 2,31 (m, 2 H), 1,18 (dt, J = 10,78, 7,08 Hz, 3 H).

Ejemplo 9: (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0162]****ETAPA A**

[0163] Una suspensión de éster metílico del ácido (E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (500 mg, 1,55 mmol, Producto Intermedio 1) en DCM (15 ml) se trató con DIPEA (0,33 ml, 1,86 mmol) y bromuro de fenetilo (0,251 ml, 1,86 mmol), y se agitó a T. A. durante 8 días. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico un sólido de color amarillo (280 mg).

Y = 46 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 392

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,05 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 8,80, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,12 - 7,39 (m, 5 H), 7,06 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,09 (d, J = 10,27 Hz, 1 H), 2,84 - 3,03 (m, 4 H), 2,52 - 2,84 (m, 5 H), 2,18 - 2,42 (m, 1 H), 1,84 - 2,16 (m, 1 H).

ETAPA B

[0164] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-acrílico (280 mg, 0,71 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (288 mg, 98 %). El ácido se trató con NH₂OTH de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando (E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo (103 mg, 0,22 mmol, 31 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa D dio clorhidrato de (±)-(E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-pirrolidina)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (33,7 mg, 36 %) como un sólido de color blanco.

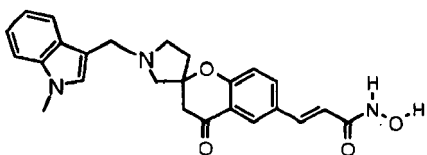
Y = 11 % (a lo largo de 3 etapas)

CL-EM: Método B, $r_t = 1,25$; (ES+) MH^+ : 393

RMN de 1H (DMSO- d_6 +Na $_2$ CO $_3$) δ (ppm): 7,83 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,74 (dd, $J = 8,51, 2,05$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,38 (m, 6 H), 7,05 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,39 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 2,95 (s, 2 H), 2,87 - 3,03 (m, 1 H), 2,76 - 2,87 (m, 1 H), 2,54 - 2,76 (m, 6 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 1,85 - 2,01 (m, 1 H).

Ejemplo 10: ($\pm$)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0165]



[0166] Una suspensión de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (284 mg, 0,88 mmol, Producto Intermedio 1) en Na $_2$ CO $_3$ 1 M, se agitó durante 10 min, se extrajo a continuación con DCM y se trató con *N*-metil-indol-3-carbaldehído (167 mg, 1,06 mmol) y NaBH(OAc) $_3$ (297 mg, 1,32 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, etapa A, dando éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (191 mg, 0,44 mmol, 42 %) como un sólido de color blanco. El éster resultante se hidrolizó tal como se describe en el Ejemplo 2, etapa B, dando ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (51 mg, 0,11 mmol, 25 %) como un sólido de color naranja (sal de clorhidrato). El producto se suspendió en DCM (3 ml), se añadió TEA (0,025 ml, 0,31 mmol), y la solución transparente se trató con NH $_2$ OTHP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 2, etapa C, dando (E)-3-[1'-(1-metil-1 H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (53 mg, 0,10 mmol, 91 %) como un sólido de color amarillo claro. El compuesto se disolvió a continuación en DCM (3 ml) y se trató con HCl 1 M en dietil éter (3 ml) tal como se describe en el Ejemplo 2, etapa D, dando un sólido de color pardo claro después del tratamiento acuoso y la cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 9 : 1) (10 mg, 22 %, base libre)

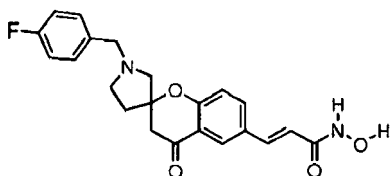
Y = 3 % a lo largo de 4 etapas.

CL-EM: Método G, $r_t = 2,23$ min; (ES+) MH^+ : 432

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,65 (s. a., 1 H), 8,99 (s. a., 1 H), 7,86 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,74 (dd, $J = 8,66, 2,20$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,47 (m, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 6,40 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 3,78 (s. a., 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,95 (s, 2 H), 2,55 - 2,94 (m, 4 H), 1,84 - 2,18 (m, 2 H).

Ejemplo 11: ($\pm$)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0167]



[0168] Una suspensión del Producto Intermedio 1 (250 mg, 0,77 mmol) en una solución de NaHCO $_3$ al 10 % acuosa se extrajo con DCM (3 X 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se evaporó. El sólido resultante se disolvió en DCM (10 ml), se trató con 4-fluoro-benzaldehído (0,090 ml, 0,85 mmol) y NaBH(OAc) $_3$ (245 mg, 1,15 mmol) tal como se describe en el Ejemplo 2, Etapa A, para dar éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (300 mg, 0,76 mmol, 99 %) como un sólido de color pardo claro.

[0169] Este éster se hidrolizó con una solución de HCl al 20 % acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-acrílico (305 mg, 0,73 mmol, 96 %) como un sólido de color pardo claro (sal de clorhidrato). Este se trató con NH $_2$ OTHP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, dando ($\pm$)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (288 mg, 0,60 mmol, 82 %) como un sólido de color amarillo claro. Este se trató con HCl en dietil éter tal como se describe en el ejemplo 3, Etapa D, dando ($\pm$)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (188 mg, 0,43 mmol, 74 %) como un sólido de color rosa claro (sal de clorhidrato).

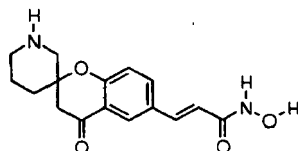
Y: 56 % (a lo largo de 4 etapas).

CL-EM: Método F, $r_t = 1,26$; (ES+) MH^+ : 397

RMN de ^1H (DMSO- d_6 + Na_2CO_3) δ (ppm): 7,82 (s, 1 H), 7,73 (dd, $J = 8,51$, 2,05 Hz, 1 H), 7,22 - 7,39 (m, 3 H), 7,12 (m, 2 H), 7,06 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,99 (d, $J = 16,43$ Hz, 1 H), 2,93 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,68 - 2,87 (m, 2 H), 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 1,80 - 2,20 (m, 2 H).

5 Ejemplo 12: ($\pm$)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0170]



10

ETAPA A

[0171] Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, Etapa B) (500 mg, 1,25 mmol) se suspendió en una mezcla de dioxano / agua 1 : 1 (20 ml) y se añadió NaOH 1 M (1,62 ml). La solución se agitó a T. A. durante la noche. Después de la acidificación con una solución acuosa con un contenido de un 5 % de ácido cítrico, el producto se recogió por filtración y se secó a vacío ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]acrílico (490 mg) como un sólido de color blanco.

Y = cuantitativo

20 CL-EM: (ES+) MH^+ : 388

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,30 (s. a., 1 H), 7,80 - 8,05 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 6,83 - 7,11 (m, 1 H), 6,44 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,69 - 4,02 (m, 2 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 2,68 - 3,00 (m, 3 H), 1,92 - 2,15 (m, 1 H), 1,58 - 1,90 (m, 2 H), 0,90 - 1,59 (m, 10 H).

25 ETAPA B

[0172] TEA (0,259 ml, 1,86 mmol) se añadió a una solución de ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]acrílico (481 mg, 1,24 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron EDC (356 mg, 1,86 mmol) y HOBT (251 mg, 1,86 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se añadió a continuación NH_2OTHP (174 mg, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante la noche. La solución se lavó con una solución de NaHCO_3 al 5 % acuosa y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 98 : 2) para dar (E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (410 mg).

Y = 68 %

35 CL-EM: (ES+) MH^+ : 487

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,11 (s. a., 1 H), 7,92 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,70 - 7,87 (m, 1 H), 7,48 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 6,87 - 7,14 (m, 1 H), 6,48 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,87 - 4,11 (m, 2 H), 3,66 - 3,87 (m, 1 H), 3,38 - 3,66 (m, 1 H), 2,62 - 3,18 (m, 2 H), 1,89 - 2,15 (m, 1 H), 1,26 - 1,88 (m, 11 H), 1,14 (s. a., 9 H).

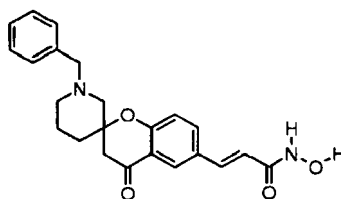
40 ETAPA C

[0173] HCl 1 M en éter (5 ml, 5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (400 mg, 0,82 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió (98,8 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 36 %

CL-EM: Método B, $r_t = 0,87$; (ES+) MH^+ : 303

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,22 (s, 1 H), 9,33 - 9,64 (m, 1 H), 8,66 - 8,80 (m, 1 H), 7,92 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 8,66$, 1,61 Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 3,10 - 3,33 (m, 2 H), 3,01 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,76 - 2,94 (m, 1 H), 1,99 - 2,16 (m, 1 H), 1,63 - 1,96 (m, 3 H).

Ejemplo 13: (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0174]****ETAPA A**

[0175] Una suspensión del Producto Intermedio 2 (400 mg, 1,19 mmol) en NaHCO_3 (solución acuosa al 10 %) se extrajo 3 veces con DCM (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en DCM (10 ml), se trató con benzaldehído (0,145 ml, 1,42 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (383 mg, 1,78 mmol), y la solución transparente resultante se agitó a T. A. durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla y el pH se ajustó a un valor básico con NH_3 . La mezcla se extrajo 3 veces con DCM (10 ml). La capa orgánica se secó, se evaporó, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM : MeOH 98 : 2) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (300 mg) como un sólido de color amarillo claro. Y = 64,5 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 392

RMN de ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,98 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,66 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,28 (m, 5 H), 7,04 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,38 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,54 (s. a., 2 H), 2,94 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,87 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,57 (s. a., 2 H), 2,30 - 2,52 (m, 2 H), 1,61 - 2,01 (m, 4 H).

ETAPA B

[0176] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (300 mg, 0,767 mmol) se hidrolizó con una solución de HCl al 20 % acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (250 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato). Y = 79 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 378

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,65 (s. a., 1 H), 8,02 (dd, $J = 8,66, 2,20$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,52 (m, 3 H), 7,32 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,44 (dd, $J = 12,62, 2,64$ Hz, 1 H), 4,22 (dd, $J = 12,91, 5,87$ Hz, 1 H), 3,37 - 3,66 (m, 2 H), 3,05 - 3,29 (m, 1 H), 2,98 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 2,79 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,98 - 2,25 (m, 2 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 1,61 (ddd, $J = 14,09, 13,50, 4,11$ Hz, 1 H).

ETAPA C

[0177] Ácido (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (250 mg, 0,604 mmol) se hizo que reaccionara con NH_2OTH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 12, Etapa C, dando (E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (270 mg) como un sólido de color amarillo claro. Y = 94 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 477

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,10 (s. a., 1 H), 7,83 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,31 (m, 5 H), 7,10 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,84 - 4,99 (m, 1 H), 3,95 (s. a., 1 H), 3,51 - 3,63 (m, 1 H), 3,53 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 3,45 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 2,96 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,89 (d, $J = 117,02$ Hz, 1 H), 2,34 - 2,47 (m, 4 H), 1,27 - 1,90 (m, 10 H).

ETAPA D

[0178] HCl 1 M en Et_2O (5 ml, 5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (260 mg, 0,55 mmol) en DCM (3 ml). Después de 1 h precipitó un sólido de color blanco, que se filtró, se lavó con DCM, se secó a vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar 180 mg de (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como su sal trifluoroacética. Y = 65 %

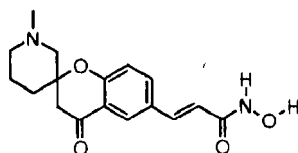
CL-EM: Método B, $\text{rt} = 1,11$; (ES+) MH^+ : 393

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,69 (s. a., 1 H), 9,76 (s. a., 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,65 (m, 6 H), 7,14 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,43 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,19 - 4,50 (m, 2 H), 3,46 - 3,69 (m, 2 H), 3,11 - 3,31 (m, 1 H); 3,01 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,85 - 3,00 (m, 1 H), 2,80 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,02 (s. a., 1 H), 1,77 -

1,97 (m, 2 H), 1,53 - 1,76 (m, 1 H).

Ejemplo 14: (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

5 [0179]



ETAPA A

10 [0180] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 2 (800 mg, 2,37 mmol), de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 13, Etapa A, usando una solución de formaldehído al 37 % acuosa (0,212 ml, 2,85 mmol), y NaBH(OAc)₃ (754 mg, 3,55 mmol) dando éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color amarillo (720 mg).

Y = 96 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 316

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,97 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 9,10, 2,35 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 9,39 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,97 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,20 - 2,47 (m, 4 H), 2,13 (s, 3 H), 1,59 - 1,88 (m, 3 H), 1,37 - 1,59 (m, 1 H).

ETAPA B

25 [0181] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (500 mg, 1,59 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (505 mg, 94 %) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato). El ácido acrílico (500 mg, 1,48 mmol) se trató con NH₂OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 12, Etapa C, dando (E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (530 mg, 89,5 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP (520 mg, 1,30 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 13, Etapa D dio (±)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (399,5 mg, 87 %) como su sal de clorhidrato.

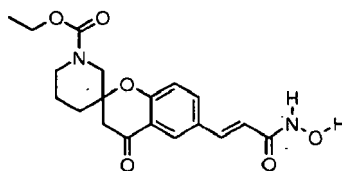
Y = 73 % (a lo largo de 3 etapas)

CL-EM: Método E, rt = 2,61; (ES+) MH⁺: 317

35 RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,28 (s. a., 1 H), 7,91 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,66, 1,91 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 3,65 - 3,85 (m, 1 H), 3,12 - 3,46 (m, 2 H), 2,96 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 2,76 (d, J = 4,70 Hz, 3 H), 1,89 - 2,19 (m, 2 H), 1,49 - 1,87 (m, 2 H).

Ejemplo 15: (±)-(E)-3-[1'-Etiloxycarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

40 [0182]



45 [0183] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Etiloxycarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico se obtuvo comenzando a partir del Producto Intermedio 2 (350 mg, 1,04 mmol) y cloroformiato de etilo (0,118 ml, 1,25 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 5, Etapa A, dando un sólido de color amarillo (330 mg, 85 %). Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Etiloxycarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (280 mg, 0,75 mmol) se hidrolizó usando HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 1, Etapa A, obteniendo el ácido acrílico como un sólido de color blanco (220 mg, 82 %). El ácido acrílico (180 mg, 0,50 mmol) se trató con NH₂OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 12, Etapa C, dando (E)-3-[1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo (150 mg, 0,33 mmol, 65 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP (130 mg) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 12, Etapa D dio (±)-(E)-3-[1'-etiloxycarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (60 mg, 49 %) como un sólido de color amarillo claro.

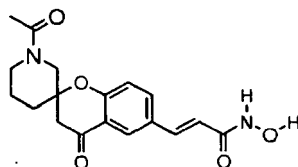
Y = 25,5 % (a lo largo de 4 etapas)

CL-EM: Método F, $r_t = 3,11$; (ES+) MH^+ : 375

RMN de 1H (DMSO- d_6 353 K) δ (ppm): 7,89 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,72 - 4,13 (m, 4 H), 3,06 - 3,25 (m, 2 H), 2,86 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,79 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,94 - 2,11 (m, 1 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 1,43 - 1,63 (m, 1 H), 1,05 (t, $J = 7,19$ Hz, 3 H).

Ejemplo 16: ($\pm$)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0184]



ETAPA A

[0185] Cloruro de acetilo (168 mg, 2,14 mmol) se añadió gota a gota a una solución agitada de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, 600 mg, 1,78 mmol) y TEA (0,742 ml, 5,33 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a T. A., se lavó a continuación con $NaHCO_3$ al 5 %, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 99 : 1) para dar éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (609 mg).

Y = 99 %

CL-EM: (ES+) 344

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,91 - 8,07 (m, 2 H), 7,67 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 9,39$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,11 - 4,28 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,52 - 4,02 (m, 1 H), 3,07 - 3,40 (m, 2 H), 2,66 - 3,02 (m, 2 H), 1,38 - 2,11 (m, 7 H).

ETAPA B

[0186] Una mezcla de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (575 mg, 1,68 mmol) y NaOH 1 M (2,18 ml) en dioxano (20 ml) y agua (10 ml) se agitó durante la noche a T. A. La mezcla se neutralizó con HCl 1 M y se concentró a vacío. El pH se llevó a 4 con HCl 1 M y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (618 mg)

CL-EM: (ES+) 330

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,31 (s. a., 1 H), 7,78 - 8,06 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,07 - 4,37 (m, 1 H), 3,60 - 4,01 (m, 2 H), 3,09 - 3,42 (m, 1 H), 2,94 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,88 - 2,17 (m, 1 H), 1,78 (s, 3 H), 1,29 - 1,89 (m, 3 H).

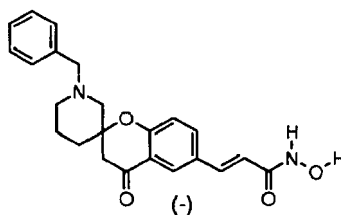
ETAPA C

[0187] Ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (compuesto en bruto a partir de la ETAPA B, 590 mg) se disolvió en DCM (30 ml) y TEA (0,498 ml, 3,59 mmol). Se añadieron EDC (513 mg, 2,68 mmol) y HOBt (362 mg, 2,68 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a T. A. Se añadió NH_2OTHP (251 mg, 2,15 mmol) y la solución se agitó durante la noche a T. A. y se repartió a continuación entre $NaHCO_3$ al 5 % y DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 99 : 1 a 97 : 3) para dar ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida que se disolvió en DCM y se trató con HCl 4 M en dioxano durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con DCM para dar ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como un polvo de color amarillo pálido (404 mg).

Y = 72 % (ETAPA B y C)

CL-EM: Método H, $r_t = 1,16$; (ES+) MH^+ : 345

RMN de 1H (DMSO- d_6 353 K) δ (ppm): 7,90 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,01 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,01 (s. a., 2 H), 3,23 - 3,40 (m, 1 H), 3,05 (s. a., 1 H), 2,88 (m, $J = 17,31$ Hz, 1 H), 2,81 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 1,39 - 2,21 (m, 7 H).

Ejemplo 17: (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0188]****ETAPA A**

[0189] (-)-6-Bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (Producto Intermedio 7, 798 mg, 2,69 mmol) se disolvió en DCM (30 ml). Se añadieron TEA (0,939 ml, 6,74 mmol) y BOC anhídrido (588 mg, 2,69 mmol) y la solución se agitó durante la noche a T. A. y se lavó a continuación con ácido cítrico al 5 % seguido por NaHCO₃ al 5 %. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 6 : 4) para dar éster *terc*-butílico del ácido (+)-6-bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin-6-il]-1'-carboxílico (1,00 g)

Y = 94 %

CL-EM: (ES+) 395

Rotación óptica: $\alpha_D = +20,67^\circ$, c = 0,505 g / 100 ml en MeOHRMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,79 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,22 Hz, 1 H), 6,67 - 7,10 (m, 1 H), 3,59 - 3,99 (m, 2 H), 2,61 - 3,18 (m, 4 H), 1,90 - 2,07 (m, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 2 H), 1,48 - 1,55 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H).**ETAPA B**

[0190] Éster *terc*-butílico del ácido (+)-6-Bromo-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin-6-il]-1'-carboxílico (900 mg, 2,27 mmol) se disolvió en DMF (3 ml). Se añadieron acrilato de metilo (587 mg, 6,81 mmol) y TEA (0,950 ml, 6,81 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno. Se añadieron P(*o*-tol)₃ (27,7 mg, 0,091 mmol) y Pd(OAc)₂ (10,2 mg, 0,045 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C bajo nitrógeno durante 3 h. Se añadió Pd(OAc)₂ adicional (10,2 mg, 0,045 mmol) y la solución se calentó durante 5 h adicionales y se repartió a continuación entre Et₂O y agua. La fase acuosa se lavó con Et₂O y la capa orgánica recogida se enjuagó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo: EtOAc 9 : 1 a 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-*terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (734 mg)

Y = 81 %

CL-EM: (ES+) 402

Rotación óptica: $\alpha_D = +22,40^\circ$ c = 0,25 g / 100 ml en MeOHRMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,89 - 8,09 (m, 2 H), 7,68 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 1 H), 6,57 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,75 - 4,03 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,62 - 3,21 (m, 3 H), 2,03 (s. a., 1 H), 1,65 - 1,87 (m, 2 H), 1,28 - 1,62 (m, 3 H), 1,00 - 1,26 (m, 9 H).**ETAPA C**

[0191] Éster metílico del ácido (+)-(E)-3-[1'-*Terc*-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (710 mg, 1,77 mmol) se disolvió en DCM (50 ml). Se añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a T. A. durante 3 h. El precipitado se filtró, se lavó con DCM y se secó para dar clorhidrato del éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (516 mg)

Y = 86 %

CL-EM: (ES+) 302

Rotación óptica: $\alpha_D = -43,67^\circ$ c = 0,24 g / 100 ml en MeOHRMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,08 (s. a., 2 H), 8,05 (dd, *J* = 8,80, 2,35 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,59 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 3,02 (d, *J* = 17,02 Hz, 1 H), 2,86 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,78 - 2,88 (m, 1 H), 1,59 - 2,11 (m, 4 H).**ETAPA D**

[0192] Clorhidrato del éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (505 mg, 1,49 mmol) se suspendió en DCM (50 ml). Se añadió TEA (0,208 ml, 1,49 mmol) y el pH se ajustó a 5 con AcOH. Se añadieron benzaldehído (190 mg, 1,794 mmol) y NaBH(OAc)₃ (475 mg, 2,24 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante 3 h. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó a continuación sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo: EtOAc 9 : 1 a 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-

piperidin)-6-il]-acrílico (547 mg).

Y = 93 %

CL-EM: (ES+) 392

Rotación óptica: $\alpha_D = -29,92$ c = 0,26 g / 100 ml en MeOH

5 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,98 (dd, $J = 8,80$, 2,35 Hz, 1 H), 7,90 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,14 - 7,28 (m, 5 H), 7,10 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,53 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 3,45 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 2,96 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,89 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,59 (m, 1 H), 2,38 - 2,46 (m, 3 H), 1,65 - 1,91 (m, 3 H), 1,41 - 1,61 (m, 1 H).

10 ETAPA E

[0193] Éster metílico del ácido (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (525 mg, 1,34 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 16 ETAPA B, para dar ácido (-)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (435 mg).

15 Y = 86 %

CL-EM: (ES+) 378

Rotación óptica: $\alpha_D = -18,96$ c = 0,25 g / 100 ml en MeOH

20 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,29 (s, 1 H), 7,94 (dd, $J = 8,66$, 2,20 Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,57 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,29 (m, 5 H), 7,09 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,43 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,53 (d, $J = 14,09$ Hz, 1 H), 3,45 (d, $J = 14,09$ Hz, 1 H), 2,96 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,89 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 1 H), 2,33 - 2,46 (m, 3 H), 1,69 - 1,93 (m, 3 H), 1,48 - 1,65 (m, 1 H).

ETAPA F

25 **[0194]** Ácido (-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (435 mg, 1,15 mmol) se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dando la *N*-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida correspondiente y la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dio clorhidrato de (-)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida que se trituró en *i*-PrOH y se filtró (81,5 mg).

30 Y = 18 %

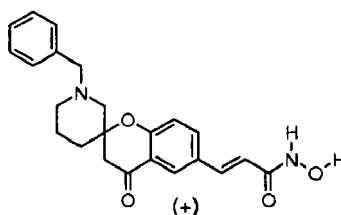
CL-EM: Método C, rt = 3,11; (ES+) MH^+ : 393

Rotación óptica: $\alpha_D = -12,30$ c = 1 g / 100 ml en MeOH

35 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,71 (s. a., 1 H), 10,21 (s. a., 1 H), 7,78 - 8,12 (m, 2 H), 7,35 - 7,76 (m, 6 H), 7,25 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 4,36 - 4,53 (m, 1 H), 4,26 (dd, $J = 12,91$, 5,58 Hz, 1 H), 3,46 - 3,59 (m, 2 H), 3,10 - 3,28 (m, 1 H), 2,99 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,86 - 2,95 (m, 1 H), 2,79 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,87 - 2,18 (m, 2 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 1,51 - 1,71 (m, 1 H).

Ejemplo 18: (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

40 **[0195]**

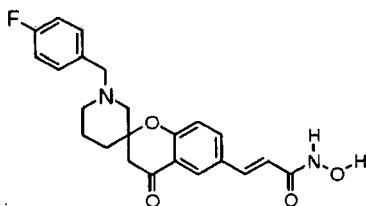


45 **[0196]** El compuesto del título se obtuvo como sal de clorhidrato comenzando a partir de (+)-6-bromo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-4-ona (Producto Intermedio 8) siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 17. El compuesto del título se obtuvo.

Rotación óptica: $\alpha_D = +9,12$, c = 1 g / 100 ml en MeOH

CL-EM: Método F, rt = 1,26; (ES+) MH^+ : 393

50 RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,46 (s. a., 1 H), 10,27 (s. a., 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H), 7,55 - 7,72 (m, 2 H), 7,35 - 7,54 (m, 4 H), 7,29 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,43 (dd, $J = 12,76$, 2,49 Hz, 1 H), 4,24 (dd, $J = 13,06$, 5,72 Hz, 1 H), 3,37 - 3,55 (m, 2 H), 3,08 - 3,23 (m, 1 H), 2,98 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,85 - 2,94 (m, 1 H), 2,79 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,92 - 2,22 (m, 2 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 1,46 - 1,69 (m, 1 H).

Ejemplo 19: (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0197]****ETAPA A**

[0198] Clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, 600 mg, 1,78 mmol) se suspendió en DCM (30 ml). Se añadió TEA (0,248 ml, 1,78 mmol) y el pH se ajustó a 5 con AcOH. Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (265 mg, 2,14 mmol) y NaBH(OAc)₃ (566 mg, 2,67 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a T. A., se lavó a continuación con NaHCO₃ al 5 %, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 99 : 1) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (660 mg).

Y = 90 %

CL-EM: (ES+) 410

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,97 (dd, J = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,18 - 7,32 (m, 2 H), 7,09 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,95 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,50 (d, J = 13,79 Hz, 1 H), 3,43 (d, J = 13,50 Hz, 1 H), 2,95 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 2,31 - 2,46 (m, 3 H), 1,65 - 1,92 (m, 3 H), 1,40 - 1,63 (m, 1 H).

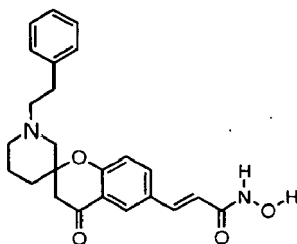
ETAPA B

[0199] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (630 mg, 1,54 mmol) se trató con NaOH 1 M de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16 ETAPA B para dar ácido (±)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (516 mg, 85 %).

[0200] El ácido se trató con NH₂OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dando (±)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo. La retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dio clorhidrato de (±)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como un sólido de color blanco (267 mg, 48 % a lo largo de tres etapas)

CL-EM: Método H, rt = 1,17; (ES+) MH⁺: 411

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,73 (s. a., 1 H), 10,50 (s. a., 1 H), 7,77 - 7,96 (m, 2 H), 7,70 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 7,10 - 7,35 (m, 3 H), 6,45 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 4,36 - 4,62 (m, 1 H), 4,26 (dd, J = 12,91, 5,58 Hz, 1 H), 3,37 - 3,63 (m, 2 H), 3,15 (t, J = 11,74 Hz, 1 H), 2,99 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 2,78 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 1,87 - 2,24 (m, 2 H), 1,70 - 1,84 (m, 1 H), 1,60 (td, J = 13,72, 3,67 Hz, 1 H).

Ejemplo 20: (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0201]**

[0202] El compuesto del título se obtuvo comenzando a partir de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, 600 mg, 1,78 mmol) y fenil-acetaldehído, siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 19. El compuesto del título se purificó por CL-EM preparativa y se obtuvo como su sal de trifluoroacetato (67 mg, 7 % a lo largo de cuatro etapas)

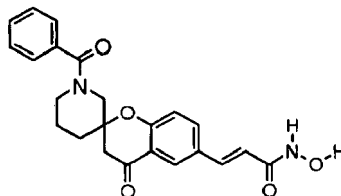
CL-EM: Método H, rt = 1,25; (ES+) MH⁺: 407

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,70 (s. a., 1 H), 9,87 (s. a., 1 H), 7,94 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,51,

1,76 Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 7,17 - 7,40 (m, 6 H), 6,46 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,89 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 3,53 - 3,63 (m, 1 H), 3,25 - 3,38 (m, 4 H), 2,95 - 3,15 (m, 3 H), 2,87 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 1,93 - 2,18 (m, 2 H), 1,52 - 1,88 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 21: (±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**

[0203]



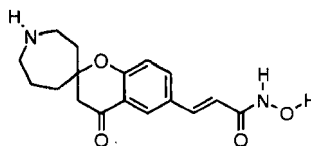
10 **[0204]** El compuesto del título se obtuvo comenzando a partir de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, 600 mg, 1,78 mmol) y cloruro de benzoilo, siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 16. El compuesto del título se obtuvo como un polvo de color amarillo pálido (401 mg, 55 % a lo largo de 4 etapas).

15 CL-EM: Método H, $r_t = 1,52$; (ES+) MH^+ : 407

RMN de 1H (DMSO- d_6 353 K) δ (ppm): 7,82 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 8,66, 2,20$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 5 H), 7,08 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,08 (d, $J = 14,08$ Hz, 1 H), 3,82 - 4,02 (m, 1 H), 3,32 (d, $J = 13,79$ Hz, 1 H), 3,00 - 3,18 (m, 1 H), 2,67 - 2,96 (m, 2 H), 2,03 - 2,21 (m, 1 H), 1,70 - 1,98 (m, 2 H), 1,47 - 1,70 (m, 1 H).

20 **Ejemplo 22: (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**

[0205]



25 **ETAPA A**

30 **[0206]** HCl acuoso al 20 % (10 ml, 55 mmol) se añadió a una suspensión de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 3, Etapa B, 954 mg, 2,3 mmol) en AcOH glacial (10 ml). La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 h y se evaporó a continuación a vacío para dar ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico (735 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 95 %

35 CL-EM: (ES+) MH^+ : 302

RMN de 1H (CDCl $_3$) δ (ppm): 9,07 (s. a., 2 H), 7,98 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,14 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,00 - 3,33 (m, 4 H), 2,95 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,89 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,06 - 2,36 (m, 3 H), 1,84 - 2,05 (m, 2 H), 1,62 - 1,84 (m, 1 H).

40 **ETAPA B**

45 **[0207]** TEA (2,49 ml, 17,9 mmol) se añadió a una suspensión de ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico (670 mg, 1,99 mmol) en DCM (20 ml). BOC anhídrido (520,6 mg, 2,39 mmol) se añadió después de la completa disolución del ácido. La mezcla se agitó a T. A. durante 1 h, se vertió a continuación en agua (30 ml), se neutralizó con una solución de ácido cítrico acuosa al 5 % y se extrajo con DCM (3 veces 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se evaporó a vacío. El producto en bruto (750 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Y = 94 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 100: 302

50 RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,94 (dd, $J = 8,51, 2,05$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,14 - 3,63 (m, 4 H), 2,93 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,81 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 1,50 - 2,26 (m, 6 H), 1,42 (s, 9 H).

ETAPA C

[0208] TEA (0,260 ml, 1,87 mmol) se añadió a una solución de ácido (±)-(E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico (500 mg, 1,25 mmol) en DCM (30 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadieron EDC (357 mg, 1,87 mmol) y HOBt (252 mg, 1,87 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h, se añadió a continuación NH₂OTHP (176 mg, 1,50 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante la noche. La solución se lavó con una solución de NaHCO₃ acuosa al 5 % y salmuera. La capa orgánica se secó a continuación sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 98 : 2) para dar (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (307 mg).

Y = 49 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 501

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,11 (s. a., 1 H), 7,90 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 14,97 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,85 - 4,15 (m, 1 H), 3,31 - 3,64 (m, 5 H), 2,93 (d, J = 17,31 Hz, 1 H), 2,82 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 1,93 - 2,20 (m, 2 H), 1,47 - 1,92 (m, 10 H), 1,42 (s, 9 H).

ETAPA D

[0209] HCl 1 M en éter (10 ml, 10 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (307 mg, 0,61 mmol) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió obteniendo 202,4 mg de un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

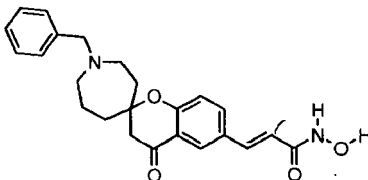
Y = 94 %

CL-EM: Método B, rt = 0,87; (ES+) MH⁺: 317

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,24 (s. a., 2 H), 7,89 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J = 8,80, 2,05 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,14 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,01 - 3,32 (m, 4 H), 2,94 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 2,88 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,06 - 2,39 (m, 3 H), 1,81 - 2,01 (m, 2 H), 1,63 - 1,79 (m, 1 H).

Ejemplo 23: (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0210]



ETAPA A

[0211] Una suspensión de sal de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico (500 mg, 1,43 mmol, Producto Intermedio 3) en una solución de NaHCO₃ al 10 % acuosa se extrajo con DCM (3 veces 10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en DCM (15 ml), se trató con benzaldehído (0,174 ml, 1,71 mmol) y NaBH(OAc)₃ (455 mg, 2,14 mmol), y la solución transparente resultante se agitó a T. A. durante 2 h. Se añadió agua a la mezcla y el pH se ajustó a un valor de pH básico con NH₃. La mezcla se extrajo con DCM (3 veces 10 ml). La capa orgánica se secó, se evaporó, y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: éter de petróleo / EtOAc 7 : 3) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico (490 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 85 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 406

RMN de ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,01 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J = 9,10, 2,64 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,20 - 7,43 (m, 5 H), 6,98 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,65 (s. a., 2 H), 2,83 (s, 2 H), 2,63 - 2,81 (m, 3 H), 2,55 (s. a., 1 H), 2,08 - 2,29 (m, 2 H), 1,90 - 2,05 (m, 2 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H).

ETAPA B

[0212] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico

[0213] (480 mg, 1,18 mmol) se hidrolizó con una solución de HCl al 20 % acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]acrílico (490 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 97 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 392

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 12,27 (s. a., 1 H), 10,60 (s. a., 1 H), 7,99 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 1,76$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,69 (m, 3 H), 7,35 - 7,53 (m, 3 H), 7,09 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,25 - 4,43 (m, 2 H), 2,78 - 3,57 (m, 6 H), 2,24 - 2,43 (m, 2 H), 1,90 - 2,23 (m, 3 H), 1,65 - 1,88 (m, 1 H).

ETAPA C

[0214] Ácido (+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (490 mg, 1,15 mmol) se hizo que reaccionara con NH_2OTHP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, dando (E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (270 mg).

Y = 48 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 491

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,10 (s. a., 1 H), 7,88 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,68 - 7,83 (m, 1 H), 7,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,40 (m, 5 H), 7,07 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,45 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 4,90 (s. a., 1 H), 3,84 - 4,08 (m, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 2,94 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,88 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,77 (m, 4 H), 1,85 - 2,15 (m, 4 H), 1,47 - 1,80 (m, 8 H).

ETAPA D

[0215] HCl 1 M en Et_2O (5 ml, 5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (156 mg, 0,32 mmol) en DCM (3 ml). Después de 1 h de agitación precipitó un sólido de color blanco, que se separó a continuación por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se recogió para dar ($\pm$)-(E)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (109 mg) como su sal de clorhidrato.

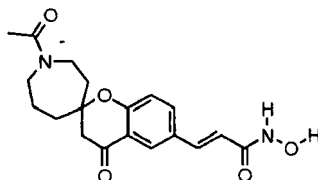
Y = 77 %

CL-EM: Método B, $rt = 1,28$; (ES+) MH^+ : 407

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,93 (s. a., 1 H), 7,85 - 7,94 (m, 1 H), 7,72 - 7,85 (m, 1 H), 7,54 - 7,72 (m, 2 H), 7,32 - 7,54 (m, 4 H), 7,10 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 4,22 - 4,45 (m, 2 H), 2,76 - 3,67 (m, 6 H), 2,11 - 2,44 (m, 3 H), 1,96 - 2,11 (m, 2 H), 1,71 - 1,88 (m, 1 H).

Ejemplo 24: ($\pm$)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0216]



ETAPA A

[0217] Una suspensión de sal de clorhidrato del éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (500 mg, 1,43 mmol, Producto Intermedio 3) en DCM (15 ml) se trató con cloruro de acetilo (0,121 ml, 1,72 mmol) y DIPEA (0,507 ml, 2,86 mmol) y se agitó a T. A. durante 1. La solución se evaporó a vacío y el producto en bruto se purificó por columna de cromatografía (eluyente: DCM / MeOH 95 : 5) para dar éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (503 mg).

Y = 98,5 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 358

RMN de 1H ($CDCl_3$) δ (ppm): 8,04 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,65 - 7,73 (m, 1 H), 7,66 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,02 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,17 - 4,18 (m, 4 H), 2,84 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,69 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,63 - 2,42 (m, 6 H).

ETAPA B

[0218] Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (500 mg, 1,40 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa A, dando ácido (E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (475 mg, 98,9 %). El ácido se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, dando (E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (416 mg, 69,7 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, Etapa D dio ($\pm$)-(E)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (43 mg).

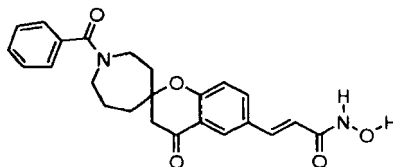
Y = 15 % (a lo largo de 3 etapas)

CL-EM: Método B, $r_t = 1,23$; (ES+) MH^+ : 359

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,66 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,65 - 7,84 (m, 1 H), 7,43 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,43 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,09 - 3,84 (m, 4 H), 2,92 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,81 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,03 - 2,25 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H), 1,34 - 1,98 (m, 4 H).

Ejemplo 25: ($\pm$)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0219]



[0220] Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico se obtuvo comenzando a partir de sal de clorhidrato de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (300 mg, 0,85 mmol, Producto Intermedio 3), cloruro de benzoílo (0,118 ml, 1,02 mmol) y DIPEA (0,303 ml, 1,70 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 24, Etapa A, dando un sólido de color amarillo claro (350 mg, 97,5 %). El grupo éster metílico se hidrolizó con una solución de HCl al 25 % acuosa y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa A, dando ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (300 mg, 85,7 %). El ácido obtenido se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, dando (E)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (180 mg, 48 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP (160 mg) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa D dio ($\pm$)-(E)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (76,4 mg) como un sólido de color rojo.

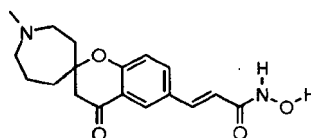
Y = 23 % (a lo largo de 4 etapas)

CL-EM: Método D, $r_t = 3,95$; (ES+) MH^+ : 421

RMN de 1H (DMSO- d_6 353 K) δ (ppm): 10,33 (s. a., 1 H), 8,60 (s. a., 1 H), 7,88 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 8,80, 2,35$ Hz, 1 H), 7,31 - 7,51 (m, 6 H), 7,08 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,41 - 3,75 (m, 4 H), 2,92 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,84 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 1,78 - 2,04 (m, 3 H), 1,52 - 1,73 (m, 1 H).

Ejemplo 26: ($\pm$)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0221]



ETAPA A

[0222] Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico se sintetizó comenzando a partir de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (500 mg, 1,43 mmol, Producto Intermedio 3), de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 23, Etapa A, usando una solución de formaldehído al 37 % acuosa (0,127 ml, 1,71 mmol), y $NaBH(OAc)_3$ (461 mg, 2,14 mmol) dando un sólido de color amarillo (374 mg).

Y = 79 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 330

RMN de 1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 7,86 - 8,08 (m, 2 H), 7,66 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,91 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,69 (m, 3 H), 2,42 (ddd, $J = 13,20, 7,63, 2,05$ Hz, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,83 - 2,12 (m, 4 H), 1,64 - 1,81 (m, 1 H), 1,42 - 1,63 (m, 1 H).

ETAPA B

[0223] Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (370 mg, 1,12 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 23, Etapa B, dando ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (334 mg) como un sólido de color blanco (sal de clorhidrato).

Y = 85 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 316

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,00 (s. a., 1 H), 7,83 - 8,05 (m, 2 H), 7,59 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,32 - 3,62 (m, 2 H), 3,01 - 3,32 (m, 2 H), 2,81 - 3,00 (m, 2 H), 2,74 (d, $J = 4,99$ Hz, 3 H), 1,60 - 2,43 (m, 6 H).

5 ETAPA C

[0224] Ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (330 mg, 0,94 mmol) se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, Etapa C, dando ($\pm$)-(E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color amarillo (220 mg).

Y = 57 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 415

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 11,12 (s. a., 1 H), 7,89 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 9,10$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,82 - 4,02 (m, 1 H), 3,49 - 3,63 (m, 1 H), 2,91 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,54 - 2,79 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 1,84 - 2,14 (m, 6 H), 1,49 - 1,82 (m, 6 H).

ETAPA D

[0225] ($\pm$)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida se sintetizó comenzando a partir de (E)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (220 mg, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, Etapa D. Después de la purificación por HPLC preparativa, el producto se obtuvo como un sólido de color rojo claro (58 mg) como su sal trifluoroacética.

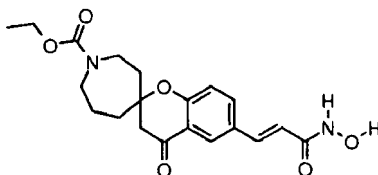
Y = 25 %

CL-EM: Método B, $r_t = 0,86$; (ES+) MH^+ : 331

RMN de ^1H (DMSO- d_6 + Na_2CO_3) δ (ppm): 7,81 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,29 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 2,89 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,83 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 3 H), 2,40 (ddd, $J = 13,35, 7,63, 1,91$ Hz, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,82 - 2,12 (m, 4 H), 1,61 - 1,82 (m, 1 H), 1,38 - 1,61 (m, 1 H).

Ejemplo 27: ($\pm$)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

[0226]

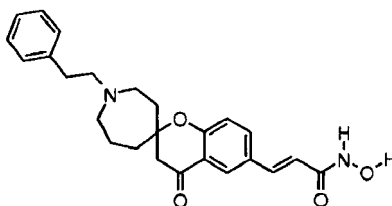


[0227] Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico se obtuvo comenzando a partir de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (500 mg, 1,43 mmol, Producto Intermedio 3) y cloroformiato de etilo (0,163 ml, 1,70 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 24, Etapa A, dando un sólido de color amarillo (540 mg, 97 %). Éster metílico del ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (530 mg, 1,37 mmol) se hidrolizó usando HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa A. Ácido ($\pm$)-(E)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico se obtuvo después de la cromatografía en columna (eluyente DCM / MeOH 9 : 1) como un sólido de color blanco (101 mg, 21 %). No se observó hidrólisis de la función carbamato. El ácido acrílico (100 mg, 0,26 mmol) se trató a continuación con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, dando (E)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (82 mg, 65 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa D dio ($\pm$)-(E)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (12,8 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 2,5 % (a lo largo de 4 etapas)

CL-EM: Método B, $r_t = 1,81$; (ES+) MH^+ : 389

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ (ppm): 10,65 (s. a., 1 H), 7,88 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,78 (dd, $J = 8,51, 1,76$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,06 (qd, $J = 7,04, 0,88$ Hz, 2 H), 3,23 - 3,49 (m, 4 H), 2,92 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,81 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 1,96 - 2,20 (m, 2 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 1,52 - 1,74 (m, 2 H), 1,19 (td, $J = 6,82, 2,20$ Hz, 3 H).

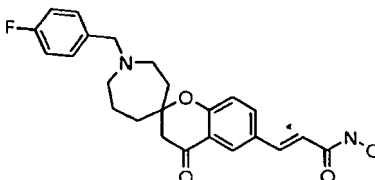
Ejemplo 28: (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0228]**

[0229] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico se obtuvo comenzando a partir de la sal de clorhidrato de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (1 g, 2,85 mmol, Producto Intermedio 3) y bromuro de fenetilo (0,846 ml, 6,27 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 24, Etapa A. La reacción se llevó a cabo durante 15 días a T. A. y el éster metílico se obtuvo como un sólido de color amarillo (203 mg, 17 %). Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (200 mg, 0,48 mmol) se hidrolizó con HCl y AcOH siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa A, dando ácido (±)-(E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (197 mg, 93 %). El ácido se trató con NH₂OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa C, dando (E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (183 mg, 83 %). Por último, la retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 22, Etapa D y purificación usando HPLC preparativa dio (±)-(E)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (77,5 mg, 40 %) como su sal de trifluoroacetato.

Y = 5 % (a lo largo de 4 etapas).

CL-EM: Método B, rt = 1,39; (ES+) MH⁺: 421

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆ + Na₂CO₃) δ (ppm): 7,81 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 8,66, 1,91 Hz, 1 H), 7,09 - 7,39 (m, 6 H), 7,03 (d, J = 8,80 Hz, 1 H), 6,37 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,83 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,53 - 2,79 (m, 8 H), 1,82 - 2,09 (m, 4 H), 1,71 - 1,80 (m, 1 H), 1,38 - 1,60 (m, 1 H).

Ejemplo 29: (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0230]****ETAPA A**

[0231] Clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 3, 650 mg, 1,85 mmol) se suspendió en DCM (100 ml). Se añadió TEA (0,258 ml, 1,85 mmol) y el pH se ajustó a 5 con AcOH. Se añadieron 4-fluorobenzaldehído (275 mg, 2,22 mmol) y NaBH(OAc)₃ (587 mg, 2,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 h a T. A., se lavó a continuación con una solución de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente DCM / MeOH 99 : 1) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (550 mg)

Y = 70 %

CL-EM: (ES+) 424

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 7,95 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 9,10, 2,35 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,25 - 7,41 (m, 2 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 7,06 (d, J = 9,10 Hz, 1 H), 6,54 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,57 (s, 2 H), 2,93 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,87 (d, J = 16,43 Hz, 1 H), 2,54 - 2,77 (m, 4 H), 1,83 - 2,16 (m, 4 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H), 1,44 - 1,65 (m, 1 H).

ETAPA B

[0232] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (530 mg, 1,25 mmol) se trató con NaOH 1 M de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 16 ETAPA B para dar ácido (±)-(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (479 mg, 86 %).

[0233] El ácido se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dando $(\pm)$ -(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida.

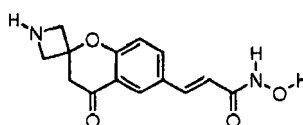
[0234] La retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dio clorhidrato de $(\pm)$ -(E)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como un polvo de color amarillo pálido (117 mg, 20 % a lo largo de tres etapas)

CL-EM: Método F, $r_t = 1,42$; (ES+) MH^+ : 425

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6 + \text{Na}_2\text{CO}_3$) δ (ppm): 7,82 (s, 1 H), 7,73 (dd, $J = 8,36, 1,32$ Hz, 1 H), 7,25 - 7,46 (m, 3 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,41 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,57 (s, 2 H), 2,92 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,85 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,53 - 2,77 (m, 3 H), 2,40 - 2,47 (m, 1 H), 1,84 - 2,21 (m, 4 H), 1,62 - 1,84 (m, 1 H), 1,35 - 1,60 (m, 1 H).

Ejemplo 30: (E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0235]



ETAPA A

[0236] NaOH 1 M (1,60 ml) se añadió a una solución de éster metílico del ácido (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 4, Etapa B, 450 mg, 1,20 mmol) en agua (11 ml) y dioxano (22 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 5 h. Un 10 % de HCl acuoso se añadió hasta alcanzar pH 7, el dioxano se retiró a vacío y el residuo se diluyó con agua. La capa acuosa se acidificó hasta pH 5 con HCl acuoso al 10 % y el producto se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar ácido (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (430 mg) como un sólido de color amarillo.

Y = 100 %

CL-EM: (ES+) MH^+ -56: 304

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 2,33 (s. a., 1 H), 8,00 (dd, $J = 8,51, 2,05$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,01 (d, $J = 9,68$ Hz, 2 H), 3,91 (d, $J = 9,39$ Hz, 2 H), 3,20 (s, 2 H), 1,39 (s, 9 H).

ETAPA B

[0237] TEA (0,25 ml, 1,8 mmol) se añadió a una suspensión de ácido (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (430 mg, 1,20 mmol) en DCM (13 ml) y la mezcla de reacción se agitó a T. A. durante 5 min. La solución transparente resultante se enfrió hasta 0 °C, se añadieron EDC (344 mg, 1,80 mmol) y HOBT (243 mg, 1,80 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió NH_2OTHP (168 mg, 1,43 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución de NaHCO_3 acuosa al 5 % y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM / MeOH 98 : 2) para dar (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (0,40 g) como un sólido de color amarillo pálido.

Y = 73 %

CL-EM: (ES+) M-83: 375

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 11,13 (s. a., 1 H), 7,93 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 4,00 (d, $J = 9,39$ Hz, 2 H), 3,93 - 3,98 (m, 1 H), 3,90 (d, $J = 9,39$ Hz, 2 H), 3,44 - 3,74 (m, 1 H), 3,20 (s, 2 H), 1,48 - 1,84 (m, 6 H), 1,39 (s, 9 H).

ETAPA C

[0238] HCl 4 M en dioxano (1,90 ml) se añadió gota a gota a una solución de (E)-3-[1'-terc-butoxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (360 mg, 0,78 mmol) en DCM (14 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante la noche. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío para dar (E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (154 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

Y = 65 %, pureza = 100 %

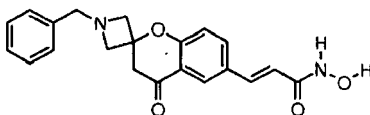
CL-EM: Método C, $r_t = 1,27$; (ES+) MH^+ : 275

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 10,71 (s. a., 1 H), 9,42 (s. a., 1 H), 9,24 (s. a., 1 H), 7,92 (d, $J = 2,05$ Hz,

1 H), 7,86 (dd, $J = 8,80, 2,05$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 4,03 - 4,33 (m, 4 H), 3,31 (s, 2 H).

Ejemplo 31: (*E*)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

[0239]



ETAPA A

[0240] Una suspensión del Producto Intermedio 4 (500 mg, 1,62 mmol) en una solución de NaHCO_3 al 10 % acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron para dar la base libre correspondiente como un aceite de color amarillo pálido. El aceite se disolvió en DCM (16 ml), se trató con benzaldehído (0,34 ml, 3,2 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (515 mg, 2,43 mmol) y la mezcla se agitó a T. A. durante 2 h. Se añadió agua y el valor de pH se ajustó a 8 con NH_3 acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron, para dar el éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (560 mg) como un aceite de color amarillo claro.

Y = 95 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 364

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 7,95 - 8,05 (m, 2 H), 7,67 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,39 (m, 5 H), 7,17 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,58 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,66 (s, 2 H), 3,37 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 3,24 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 3,14 (s, 2 H).

ETAPA B

[0241] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (540 mg, 1,48 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml), se añadió a continuación HCl 6 M (10 ml) y la suspensión resultante se calentó hasta 85 °C durante 4 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó a vacío, dando ácido (*E*)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (490 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 86 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 350

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{Na}_2\text{CO}_3$) δ (ppm) 7,78 (dd, $J = 8,51, 2,05$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,44 (m, 5 H), 7,12 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,09 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,33 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,35 - 3,39 (m, 2 H), 3,22 (d, $J = 8,51$ Hz, 2 H), 3,10 (s, 2 H).

ETAPA C

[0242] Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (490 g, 1,30 mmol) en DCM (6,5 ml) se trató con TEA (0,12 ml, 0,90 mmol) y, a continuación, con EDC (172 mg, 0,900 mmol), HOBT (122 mg, 0,904 mmol) y NH_2OTHP (82 mg, 0,72 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (380 g) como un sólido de color blanco.

Y = 65 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 449

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 7,90 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,37 (m, 5 H), 7,17 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 4,91 (t, $J = 3,08$ Hz, 1 H), 3,87 - 4,02 (m, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,37 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 3,23 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 1,45 - 1,78 (m, 6 H).

ETAPA D

[0243] HCl 1 M en Et_2O (5,0 ml) se añadió gota a gota a una solución de (*E*)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (360 g, 0,80 mmol) en DCM (4 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante la noche. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con DCM, se secó a vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar (*E*)-3-[1'-bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (290 mg, sal de trifluoroacetato) como un sólido de color blanco.

Y = 76 %, pureza 97,3 %

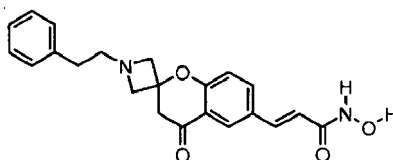
CL-EM: Método H, $\text{rt} = 1,10$; (ES+) MH^+ : 365

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11,11 (s. a., 1 H), 10,70 (s. a., 1 H), 7,91 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,59 (m, 6 H), 7,06 - 7,32 (m, 1 H), 6,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,46 (s. a., 2 H), 4,10 - 4,42

(m, 4 H), 3,34 (s, 2 H).

Ejemplo 32: (*E*)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

5 [0244]



ETAPA A

10 [0245] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 4 (350 mg, 1,13 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa A, usando fenilacetaldéhid (0,25 ml, 2,3 mmol) y NaBH(OAc)₃ (360 mg, 1,69 mmol). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (378 mg).

15 Y = 89 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 378

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,89 - 8,17 (m, 2 H), 7,67 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,05 - 7,35 (m, 6 H), 6,58 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,37 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,18 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,64 - 2,81 (m, 2 H), 2,53 - 2,64 (m, 2 H).

20

ETAPA B

25 [0246] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (350 mg, 0,93 mmol) se hidrolizó con AcOH (6 ml) y una solución de HCl al 20 % acuosa (6 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa B, dando ácido (*E*)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (320 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo.

Y = 86 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 364

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,08 (s. a., 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,12 - 7,43 (m, 6 H), 6,50 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,06 - 4,67 (m, 4 H), 3,33 - 3,68 (m, 4 H), 2,76 - 2,98 (m, 2 H).

ETAPA C

35 [0247] Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (320 mg, 0,80 mmol) en DCM (10 ml) se trató con TEA (0,18, ml, 1,3 mmol) y, a continuación, con EDC (252 mg, 1,32 mmol), HOBT (178 mg, 1,32 mmol) y NH₂OTHP (124 mg, 1,06 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (203 mg) como un sólido de color blanco.

40 Y = 55 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 463

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,71 - 7,87 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,09 - 7,33 (m, 6 H), 6,48 (d, *J* = 15,26 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,78 - 4,06 (m, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 1 H), 3,37 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,18 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 2,66 - 2,76 (m, 2 H), 2,54 - 2,61 (m, 2 H), 1,32 - 1,91 (m, 6 H).

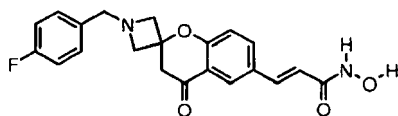
ETAPA D

50 [0248] (*E*)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (180 mg, 0,39 mmol) en DCM (7 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-(2-fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (131 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

Y = 83 %, pureza 95,2 %

CL-EM: Método F, rt = 1,28; (ES+) MH⁺: 379

55 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,16 (s. a., 1 H), 10,70 (s. a., 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 7,07 - 7,40 (m, 6 H), 6,47 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,35 - 4,55 (m, 2 H), 4,26 - 4,35 (m, 2 H), 3,44 - 3,63 (m, 2 H), 3,19 - 3,43 (m, 2 H), 2,75 - 2,98 (m, 2 H).

Ejemplo 33: (*E*)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida**[0249]**

5

ETAPA A

[0250] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 4 (350 mg, 1,13 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa A, usando 4-fluorobenzaldehído (0,24 ml, 2,26 mmol) y NaBH(OAc)₃ (360 mg, 1,69 mmol). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (390 mg).

Y = 91 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 382

15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,00 (dd, *J* = 8,22, 2,35 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 2 H), 7,17 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 7,03 - 7,15 (m, 2 H), 6,58 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,65 (s, 2 H), 3,37 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,23 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,13 (s, 2 H).

ETAPA B

20 **[0251]** Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (360 mg, 0,94 mmol) se hidrolizó con AcOH (6 ml) y HCl al 20 % acuoso (6 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa B, dando ácido (*E*)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (300 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo pálido.

25 Y = 79 %CL-EM: (ES+) MH⁺: 368 z

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,38 (s. a., 1 H), 11,38 (s. a., 1 H), 7,95 - 8,07 (m, 2 H), 7,61 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 2 H), 7,13 - 7,34 (m, 3 H), 6,49 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 3,99 - 4,66 (m, 6 H), 3,35 - 3,67 (m, 2 H).

ETAPA C

35 **[0252]** Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (300 mg, 0,74 mmol) en DCM (9 ml) se trató con TEA (0,17 ml, 1,2 mmol) y, a continuación, con EDC (235 mg, 1,23 mmol), HOBt (166 mg, 1,23 mmol) y NH₂OTHP (115 mg, 0,982 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (280 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 81 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 467

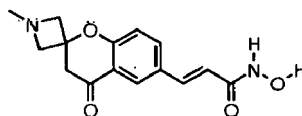
40 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 7,90 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,17 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 7,05 - 7,15 (m, 2 H), 6,48 (d, *J* = 14,97 Hz, 1 H), 4,90 (s. a., 1 H), 3,75 - 4,11 (m, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,45 - 3,59 (m, 1 H), 3,36 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,23 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,13 (s, 2 H), 1,26 - 1,88 (m, 6 H).

ETAPA D

45 **[0253]** (*E*)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (260 mg, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (143 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo claro.

50 Y = 61 %, pureza 95,3 %CL-EM: Método H, rt = 1,04; (ES+) MH⁺: 382

55 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,21 - 11,83 (m, 1 H), 10,72 (s. a., 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,79 - 7,88 (m, 1 H), 7,53 - 7,72 (m, 2 H), 7,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,23 - 7,37 (m, 2 H), 7,10 - 7,22 (m, 1 H), 6,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,12 - 4,54 (m, 6 H), 3,14 - 3,49 (m, 2 H).

Ejemplo 34: (*E*)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida**[0254]****ETAPA A**

[0255] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 4 (500 mg, 1,62 mmol), de acuerdo con el procedimiento para la preparación del Ejemplo 31, Etapa A, usando una solución de formaldehído al 37 % acuosa (0,088 ml, 3,2 mmol), y NaBH(OAc)₃ (515 mg, 2,43 mmol). El producto se obtuvo como un aceite de color amarillo pálido (430 mg).

Y = 92 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 288

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,84 - 8,12 (m, 2 H), 7,67 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,37 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,15 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

ETAPA B

[0256] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (410 mg, 1,53 mmol) se hidrolizó con AcOH (10 ml) y HCl al 20 % acuoso (10 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa B, dando ácido (*E*)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (400 mg, sal de clorhidrato) como un aceite de color amarillo pálido.

Y = 85 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 274

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,38 (s. a., 1 H), 10,98 (s. a., 1 H), 8,04 (dd, *J* = 8,80, 2,35 Hz, 1 H), 7,99 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,17 - 4,50 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 2,90 (s. a., 3 H).

ETAPA C

[0257] Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (400 mg, 1,29 mmol) en DCM (16 ml) se trató con TEA (0,30 ml, 2,2 mmol) y, a continuación, con EDC (420 mg, 2,20 mmol), HOBt (297 mg, 2,20 mmol) y NH₂OTHP (204 mg, 1,75 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (340 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 71 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 373

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 7,90 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,69 - 7,86 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,16 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,80 - 4,10 (m, 1 H), 3,45 - 3,63 (m, 1 H), 3,37 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,15 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,41 - 1,89 (m, 6 H).

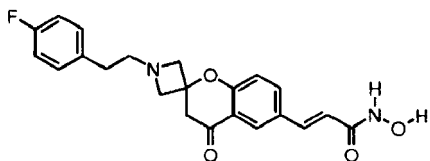
ETAPA D

[0258] (*E*)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (320 mg, 0,86 mmol) en DCM (4 ml) se trató con HCl 1 M en Et₂O (4 ml) tal como se describe en el Ejemplo 31, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (209 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

Y = 75 %, pureza 98 %

CL-EM: Método E, rt = 2,00; (ES+) MH⁺: 288

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,88 (s. a., 1 H), 10,72 (s. a., 1 H), 9,02 (s. a., 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,86 (dd, *J* = 8,80, 2,05 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,17 - 4,50 (m, 4 H), 3,33 (s, 2 H), 2,92 (s. a., 3 H).

Ejemplo 35: (*E*)-3-{1'-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida**[0259]****ETAPA A**

[0260] K₂CO₃ (285 mg, 2,06 mmol) y 1-(2-bromoetil)-4-fluorobenceno (0,43 ml, 3,1 mmol) se añadieron a una suspensión del Producto Intermedio 4 (320 mg, 1,04 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 54 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre agua y DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo: EtOAc 6 : 4) para dar éster metílico del ácido (*E*)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin-6-il)-acrílico (120 mg) como un aceite de color pardo.

Y = 30 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 396

RMN de ¹H (300 MHz, Cloroformo-d) δ (ppm) 8,03 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 15,26 Hz, 1 H), 7,12 - 7,24 (m, 2 H), 7,08 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,94 - 7,04 (m, 2 H), 6,40 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,27 - 3,71 (m, 4 H) 3,15 (s. a., 2 H), 2,49 - 3,03 (m, 4 H).

ETAPA B

[0261] Éster metílico del ácido (*E*)-3-{1'-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)-acrílico (120 mg, 0,30 mmol) se hidrolizó en AcOH (10 ml) y una solución de HCl acuosa al 20 % (10 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa B, dando ácido (*E*)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)-acrílico como un sólido de color amarillo. [CL-EM: (ES+) MH⁺: 382]. El ácido obtenido se suspendió en DCM (5 ml), se trató con TEA (0,06 ml, 0,4 mmol) y, a continuación, con EDC (86 mg, 0,45 mmol), HOBt (61 mg, 0,45 mmol) y NH₂OTHP (42 mg, 0,36 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-{1'-[2-(4-fluorofenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (88 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 61 % a lo largo de 2 etapas

CL-EM: (ES+) MH⁺: 481

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,13 (s. a., 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,72 - 7,87 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,98 - 7,13 (m, 2 H), 6,48 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,85 - 4,03 (m, 1 H), 3,51 - 3,60 (m, 1 H), 3,37 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 3,18 (d, *J* = 8,51 Hz, 2 H), 3,10 (s, 2 H), 2,63 - 2,74 (m, 2 H), 2,54 - 2,60 (m, 2 H), 1,37 - 1,77 (m, 6 H).

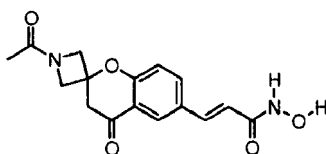
ETAPA C

[0262] (*E*)-3-{1'-[2-(4-Fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (85 mg, 0,18 mmol) en DCM (8 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-{1'-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)-*N*-hidroxi-acrilamida (65 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo claro.

Y = 83 %, pureza 87 %

CL-EM: Método C, rt = 3,40; (ES+) MH⁺: 397

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,17 (s. a., 1 H), 10,72 (s. a., 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,76 - 7,90 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,26 - 7,40 (m, 2 H), 7,03 - 7,25 (m, 3 H), 6,47 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,02 - 4,56 (m, 4 H), 3,16 - 3,48 (m, 4 H), 2,76 - 2,94 (m, 2 H).

Ejemplo 36: (*E*)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida**[0263]**

ETAPA A

[0264] Una suspensión del Producto Intermedio 4 (280 mg, 0,90 mmol) en DCM (7,5 ml) se trató con DIPEA (0,32 ml, 1,8 mmol) y cloruro de acetilo (0,09 ml, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a T. A. durante 1 h y la solución se evaporó a continuación a vacío para dar éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color pardo claro (280 mg).

Y = 99 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 316

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,93 - 8,09 (m, 2 H), 7,69 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,10 - 4,34 (m, 2 H), 3,83 - 4,05 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 1,78 (s, 3 H).

ETAPA B

[0265] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (270 mg, 0,85 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M (1,1 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido (*E*)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (120 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo.

Y = 42 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 302

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,33 (s. a., 1 H), 8,01 (dd, *J* = 8,80, 2,35 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 15,85 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,14 - 4,33 (m, 2 H), 3,87 - 4,05 (m, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 1,78 (s, 3 H).

ETAPA C

[0266] Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (100 mg, 0,30 mmol) en DCM (3 ml) se trató con TEA (0,060 ml, 0,49 mmol) y, a continuación, con EDC (94 mg, 0,49 mmol), HOBt (67 mg, 0,49 mmol) y NH₂OTHP (50 mg, 0,43 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (36 mg) como un sólido de color blanco.

Y = 30 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 401

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,14 (s. a., 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 7,50 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 4,10 - 4,33 (m, 2 H), 3,85 - 4,06 (m, 3 H), 3,47 - 3,65 (m, 1 H), 3,22 (s, 2 H), 1,78 (s, 3 H), 1,46 - 1,75 (m, 6 H).

ETAPA D

[0267] (*E*)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (35 mg, 0,088 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (0,4 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (27 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo claro.

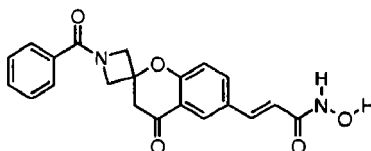
Y = 85 %, pureza 90 %

CL-EM: Método C, rt = 2,75; (ES+) MH⁺: 317

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,68 (s. a., 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 1 H), 7,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,10 - 4,34 (m, 2 H), 3,79 - 4,02 (m, 2 H), 3,16 - 3,30 (m, 2 H), 1,79 (s, 3 H).

Ejemplo 37: (*E*)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

[0268]

**ETAPA A**

[0269] Una suspensión del Producto Intermedio 4 (280 mg, 0,90 mmol) en DCM (7,5 ml) se trató con cloruro de benzoilo (0,16 ml, 1,4 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,8 mmol) tal como se describe en el Ejemplo 36, Etapa A, dando éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco (330 mg).

Y = 97 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 378

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,04 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,76 (m, 3 H), 7,38 - 7,56 (m, 3 H), 7,23 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,06 - 4,57 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,27 (s, 2 H).

ETAPA B

[0270] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (380 mg, 1,0 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido (*E*)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (220 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo claro.

Y = 55 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 364

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12,38 (s. a., 1 H), 8,01 (dd, $J = 8,51, 2,05$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,56 (m, 3 H), 7,23 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,48 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,33 - 4,60 (m, 2 H), 3,99 - 4,33 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H).

ETAPA C

[0271] Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (200 mg, 0,50 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TEA (0,11 ml, 0,82 mmol) y, a continuación, con EDC (158 mg, 0,827 mmol), HOBT (107 mg, 0,793 mmol) y NH_2OTHP (74 mg, 0,63 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (120 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 52 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 463

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11,14 (s. a., 1 H), 7,93 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 7,37 - 7,56 (m, 4 H), 7,23 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,50 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,79 - 4,61 (m, 5 H), 3,45 - 3,65 (m, 1 H), 3,27 (s, 2 H), 1,39 - 1,83 (m, 6 H).

ETAPA D

[0272] (*E*)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (110 mg, 0,23 mmol) en DCM (8 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (62 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo pálido.

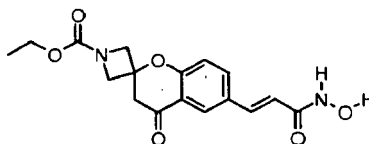
Y = 65 %, pureza 95 %

CL-EM: Método C, $r_t = 3,71$; (ES+) MH^+ : 379

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,67 (s, 1 H), 9,01 (s. a., 1 H), 7,92 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,83 (dd, $J = 8,95, 1,91$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 7,38 - 7,58 (m, 4 H), 7,23 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,80 - 4,75 (m, 4 H), 3,26 (s, 2 H).

Ejemplo 38: (*E*)-3-[1'-Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida

[0273]



ETAPA A

[0274] Una suspensión del Producto Intermedio 4 (280 mg, 0,90 mmol) en DCM (7,5 ml) se trató con cloroformiato de etilo (0,13 ml, 1,4 mmol) y DIPEA (0,32 ml, 1,8 mmol) tal como se describe en el Ejemplo 36, Etapa A, dando éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico como un sólido de color pardo claro (310 mg).

Y = 100 %

CL-EM: (ES+) MH^+ : 346

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8,03 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,07 (d, $J = 9,39$ Hz, 2 H), 4,03 (q, $J = 7,34$ Hz, 2 H), 3,97 (d, $J = 8,51$ Hz, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,22 (s, 2 H), 1,16 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H).

ETAPA B

[0275] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (300 mg, 0,86 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (200 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo.

Y = 62 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 332

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,32 (s. a., 1 H), 8,00 (dd, *J* = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,07 (d, *J* = 9,39 Hz, 2 H), 4,03 (q, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 3,96 (d, *J* = 9,68 Hz, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 1,16 (t, *J* = 7,04 Hz, 3 H).

ETAPA C

[0276] Ácido (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (200 mg, 0,54 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TEA (0,12 ml, 0,90 mmol) y, a continuación, con EDC (172 mg, 0,900 mmol), HOBT (121 mg, 0,896 mmol) y NH₂OTHP (84 mg, 0,72 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (140 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 60 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 431

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,14 (s. a., 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J* = 9,10 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,22 (d, *J* = 8,80 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 4,03 (q, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 3,85 - 3,99 (m, 3 H), 3,49 - 3,61 (m, 1 H), 3,22 (s, 2 H), 1,40 - 1,79 (m, 6 H), 1,16 (t, *J* = 7,04 Hz, 3 H).

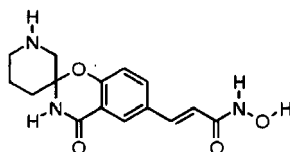
ETAPA D

[0277] (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (110 mg, 0,26 mmol) en DCM (8 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (54 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

Y = 54 %, pureza 92 %

CL-EM: Método C, rt = 3,63; (ES+) MH⁺: 347

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,68 (s. a., 1 H), 7,91 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 8,66, 1,91 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 4,07 (d, *J* = 9,39 Hz, 2 H), 4,03 (q, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 3,96 (d, *J* = 9,39 Hz, 2 H), 3,22 (s, 2 H), 1,16 (t, *J* = 7,04 Hz, 3 H).

Ejemplo 39: (±)-(E)-3-{3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0278]****ETAPA A**

[0279] Una solución de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 5, Etapa B, 270 mg, 0,67 mmol) en agua (3 ml) y dioxano (6 ml) se trató con NaOH 1 M (0,75 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa A para dar ácido (±)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico (240 mg) como un sólido de color amarillo.

Y = 92 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 56: 333

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,82 (s. a., 1 H), 8,10 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,85 - 7,99 (m, 1 H), 7,72 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 6,91 - 7,25 (m, 1 H), 6,52 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,13 - 4,33 (m, 1 H), 3,84 - 4,00 (m, 1 H), 2,63 - 3,36 (m, 2 H), 2,14 - 2,31 (m, 1 H), 1,66 - 2,01 (m, 3 H), 1,26 (s. a., 9 H).

ETAPA B

[0280] Una suspensión de ácido (±)-(E)-3-[1'-*tert*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrílico (220 mg, 0,57 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TEA (0,12 ml, 0,90 mmol) y, a continuación,

con EDC (162 mg, 0,848 mmol), HOBt (114 mg, 0,844 mmol) y NH₂OTHP (78 mg, 0,67 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (±)-(E)-3-(1'-*tert*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (100 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 37 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 488

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,13 (s. a., 1 H), 8,86 (s. a., 1 H), 7,96 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,69 - 7,83 (m, 1 H), 7,49 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 6,77 - 7,14 (m, 1 H), 6,49 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,89 - 4,21 (m, 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 1 H), 3,46 - 3,66 (m, 1 H), 2,78 - 3,17 (m, 2 H), 2,02 - 2,18 (m, 1 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 1,30 - 1,78 (m, 8 H), 1,16 (s. a., 9 H).

ETAPA C

[0281] Una solución de (±)-(E)-3-{1'-*tert*-butoxicarbonil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (360 mg, 0,74 mmol) en DCM (14 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,9 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, ETAPA C para dar (±)-(E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida (154 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

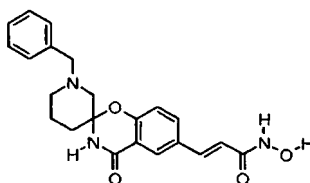
Y = 61 %, pureza = 95 %

CL-EM: Método C rt = 2,26; (ES+) MH⁺: 304

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,72 (s. a., 1 H), 9,44 (d, J = 9,68 Hz, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,71 - 8,95 (m, 1 H), 7,95 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,77 (dd, J = 8,51, 2,05 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,59 - 3,65 (m, 1 H), 3,12 - 3,29 (m, 1 H), 2,82 - 3,12 (m, 2 H), 2,07 - 2,23 (m, 1 H), 1,77 - 2,07 (m, 3 H).

Ejemplo 40: (±)-(E)-3-{1'-Bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida

[0282]



ETAPA A

[0283] NaOH 0,5 M en MeOH (0,8 ml) se añadió a una suspensión de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-{3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-acrilico (280 mg, 0,83 mmol, Producto Intermedio 5, sal de clorhidrato) en MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La solución transparente resultante se trató con benzaldehído (0,10 ml, 0,99 mmol) y NaBH₃CN (63 mg, 1,0 mmol), y se agitó a T. A. durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se diluyó con agua y el producto se extrajo con DCM (3 veces 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el éster metílico del ácido (±)-(E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-acrilico (257 mg) como un sólido de color pardo.

Y = 79 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 393

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,69 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,00 - 7,43 (m, 6 H), 6,55 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,57 (d, J = 13,79 Hz, 1 H), 3,40 (d, J = 13,79 Hz, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 2 H), 1,52 - 2,02 (m, 4 H).

ETAPA B

[0284] Una solución de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-acrilico (240 mg, 0,61 mmol) en agua (5 ml) y dioxano (10 ml) se trató con NaOH 1 M (0,80 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa A, para dar ácido (±)-(E)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il)-acrilico (sal de clorhidrato, 240 mg) como un aceite de color pardo.

Y = 95 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 379

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,25 (s. a., 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,81 - 7,92 (m, 2 H), 7,57 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,02 - 7,38 (m, 6 H), 6,43 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,57 (d, J = 13,50 Hz, 1 H), 3,41 (d, J = 13,79 Hz, 1 H), 2,74 - 2,93 (m, 1 H), 2,56 - 2,68 (m, 1 H), 2,11 - 2,32 (m, 2 H), 1,56 - 2,08 (m, 4 H).

ETAPA C

[0285] Una suspensión de ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (230 mg, 0,55 mmol) en DCM (6 ml) se trató con TEA (0,12 ml, 0,90 mmol) y, a continuación, con EDC (172 mg, 0,900 mmol), HOBt (121 mg, 0,896 mmol) y NH₂OTHP (84 mg, 0 : 72 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (120 mg) como un sólido de color amarillo claro. Y = 46 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 478

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,13 (s. a., 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,86 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,66 - 7,78 (m, 1 H), 7,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,14 - 7,36 (m, 5 H), 7,11 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,86 - 4,03 (m, 1 H), 3,57 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 3,49 - 3,58 (m, 1 H), 3,41 (d, *J* = 13,79 Hz, 1 H), 2,82 (d, *J* = 12,03 Hz, 1 H), 2,56 - 2,67 (m, 1 H), 2,11 - 2,27 (m, 1 H), 1,37 - 1,98 (m, 11 H).

ETAPA D

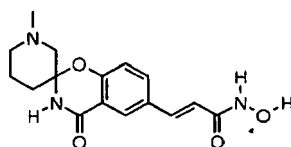
[0286] $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-Bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (120 mg, 0,25 mmol) en DCM (7 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,0 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, ETAPA C para dar $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-hidroxi-acrilamida (80 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco. Y = 75 %, pureza 97,5 %

CL-EM: Método F, rt = 1,12; (ES+) MH⁺: 394

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,47 (s. a., 1 H), 10,21 (s, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,18 - 7,61 (m, 7 H), 6,44 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 4,30 - 4,52 (m, 1 H), 4,16 - 4,30 (m, 1 H), 3,29 - 3,63 (m, 2 H), 2,80 - 3,12 (m, 2 H), 2,04 - 2,31 (m, 2 H), 1,60 - 2,04 (m, 2 H).

Ejemplo 41: $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-Metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-hidroxiacrilamida

[0287]

ETAPA A

[0288] Éster metílico del ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-Metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 5 (300 mg, 0,88 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 40, Etapa A, usando formaldehído (0,85 ml, 1,1 mmol) y NaBH₃CN (68 mg, 1,1 mmol). El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (240 mg). Y = 86 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 317

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,67 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 8,66, 2,20 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,56 (d, *J* = 115,85 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,77 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 2,16 - 2,26 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,01 - 2,10 (m, 1 H), 1,87 - 1,99 (m, 1 H), 1,41 - 1,83 (m, 4 H).

ETAPA B

[0289] Una solución de éster metílico del ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (220 mg, 0,70 mmol) en agua (8 ml) y dioxano (16 ml) se trató con NaOH 1 M (0,90 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa A para dar ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (208 mg) como un sólido de color amarillo. Y = 88 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 303

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,54 - 8,26 (m, 3 H), 7,03 - 7,34 (m, 1 H), 6,54 (s. a., 1 H), 3,74 - 4,06 (m, 1 H), 3,47 - 3,67 (m, 1 H), 3,05 - 3,27 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,15 - 2,51 (m, 2 H), 1,70 - 2,14 (m, 2 H).

ETAPA C

[0290] Una suspensión de ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (208 mg, 0,61 mmol) en DCM (7 ml) se trató con TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) y, a continuación, con EDC (196 mg, 1,03 mmol), HOBt (140 mg, 1,03 mmol) y NH₂OTHP (97 mg, 0,82 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-

piperidin]-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (217 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 89 %

CL-EM: ES+) MH⁺: 402

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,64 - 7,77 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,83 - 4,09 (m, 1 H), 3,47 - 3,65 (m, 1 H), 2,77 (d, *J* = 12,32 Hz, 1 H), 2,22 (d, *J* = 12,03 Hz, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 2,02 - 2,10 (m, 1 H), 1,86 - 1,98 (m, 1 H), 1,46 - 1,82 (m, 10 H).

ETAPA D

[0291] Una solución de (±)-(*E*)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (210 mg, 0,52 mmol) en DCM (6 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1,0 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, ETAPA C para dar (±)-(*E*)-3-{1'-metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (106 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color amarillo.

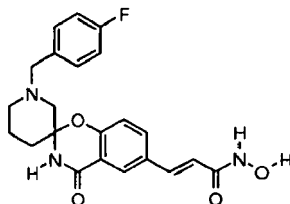
Y = 58 %, pureza 98 %

CL-EM: Método C, rt = 2,23; (ES+) MH⁺: 318

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,74 (s. a., 1 H), 10,22 (s. a., 1 H), 9,15 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8,51, 1,76 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 3,25 - 3,47 (m, 1 H), 3,06 (dd, *J* = 13,06, 10,71 Hz, 1 H), 2,88 - 3,01 (m, 1 H), 2,73 (d, *J* = 4,40 Hz, 3 H), 1,65 - 2,23 (m, 4 H).

Ejemplo 42: (±)-(*E*)-3-{1'-(4-Fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida

[0292]



ETAPA A

[0293] Éster metílico del ácido (±)-(*E*)-3-{1'-(4-Fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrilico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 5 (339 mg, 1,00 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 40, Etapa A, usando 4-fluorobenzaldehído (0,13 ml, 1,2 mmol) y NaBH₃CN (76 mg, 1,2 mmol). El producto se obtuvo como un sólido de color blanco (320 mg).

Y = 78 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 411

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,69 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,22, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,10 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,93 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,54 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H), 3,39 (d, *J* = 13,79 Hz, 1 H), 2,79 (d, *J* = 12,91 Hz, 1 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,10 - 2,33 (m, 2 H), 1,56 - 2,05 (m, 4 H).

ETAPA B

[0294] Una solución de éster metílico del ácido (±)-(*E*)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrilico (300 mg, 0,73 mmol) en agua (2,5 ml) y dioxano (5 ml) se trató con NaOH 1 M (0,95 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa A para dar ácido (±)-(*E*)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-acrilico como un sólido de color blanco [CL-EM: (ES+) MH⁺: 397]. El ácido acrílico obtenido se suspendió en DCM (5 ml), se trató con TEA (0,15 ml, 1,1 mmol) y, a continuación, con EDC (208 mg, 1,09 mmol), HOBt (147 mg, 1,09 mmol) y NH₂OTHP (102 mg, 0,87 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (±)-(*E*)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (60 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 17 % a lo largo de 2 etapas

CL-EM: (ES+) MH⁺: 496

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,87 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 7,78, 1,32 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 7,09 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 7,01 (m, 2 H), 6,46 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,84 - 4,07 (m, 1 H), 3,50 - 3,65 (m, 1 H), 3,55 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 3,40 (d, *J* = 13,79 Hz, 1 H), 2,80 (d, *J* = 11,15 Hz, 1 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,22 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 1,43 - 2,03 (m, 10 H).

ETAPA D

[0295] Una solución de $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (45 mg, 0,091 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (0,5 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, ETAPA C para dar $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(4-fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-hidroxi-acrilamida (25 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color blanco.

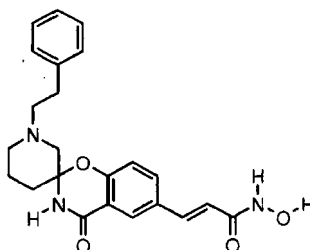
Y = 61 %, pureza 93 %

CL-EM: Método C, *rt* = 2,95; (ES+) *MH*⁺: 412

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,72 (s. a., 1 H), 10,33 (s. a., 1 H), 9,01 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,77 (dd, *J* = 8,66, 1,91 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,45 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 6,44 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,31 - 4,47 (m, 1 H), 4,17 - 4,31 (m, 1 H), 3,30 - 3,56 (m, 2 H), 2,78 - 3,05 (m, 2 H), 2,01 - 2,25 (m, 2 H), 1,71 - 2,00 (m, 2 H).

Ejemplo 43: $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-Fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-hidroxi-acrilamida

[0296]



ETAPA A

[0297] Éster metílico del ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-Fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico se sintetizó comenzando a partir del Producto Intermedio 5 (339 mg, 1,00 mmol), de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 40, Etapa A, usando fenilacetaldehído (0,13 ml, 1,2 mmol) y NaBH₃CN (63 mg, 1,2 mmol). El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo (320 mg).

Y = 79 %

CL-EM: (ES+) *MH*⁺: 407

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8,61 (s, 1 H), 8,02 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,66, 2,20 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,08 - 7,31 (m, 5 H), 7,02 (d, *J* = 8,51 Hz, 1 H), 6,57 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,95 (d, *J* = 11,44 Hz, 1 H), 2,54 - 2,77 (m, 5 H), 2,13 - 2,43 (m, 2 H), 1,49 - 2,06 (m, 4 H).

ETAPA B

[0298] Una solución de éster metílico del ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (300 mg, 0,73 mmol) en agua (2,5 ml) y dioxano (5 ml) se trató con NaOH 1 M (0,96 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa A para dar ácido $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico como un sólido de color blanco [CL-EM: (ES+) *MH*⁺: 393]. El ácido acrílico se suspendió en DCM (5 ml), se trató con TEA (0,15 ml, 1,1 mmol) y, a continuación, con EDC (208 mg, 1,09 mmol), HOBt (147 mg, 1,09 mmol) y NH₂OTHP (102 mg, 0,871 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (165 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 46 % a lo largo de 2 etapas.

CL-EM: (ES+) *MH*⁺: 492

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11,13 (s. a., 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,61 - 7,82 (m, 1 H), 7,49 (d, *J* = 15,55 Hz, 1 H), 7,08 - 7,29 (m, 5 H), 7,01 (d, *J* = 8,22 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 4,91 (s. a., 1 H), 3,83 - 4,14 (m, 1 H), 3,44 - 3,70 (m, 1 H), 2,95 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 5 H), 2,33 (d, *J* = 11,74 Hz, 1 H), 2,12 - 2,25 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H), 1,30 - 1,83 (m, 9 H).

ETAPA D

[0299] $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-Fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (150 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, ETAPA C para dar $(\pm)$ -(*E*)-3-{1'-(2-fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-*N*-hidroxi-acrilamida (90 mg) como un sólido de color amarillo pálido (sal de clorhidrato).

Y = 68 %, pureza 96 %

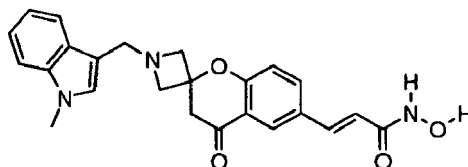
CL-EM: Método C, *rt* = 3,09; (ES+) *MH*⁺: 408

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,71 (s. a., 1 H), 10,29 (s. a., 1 H), 9,13 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,05 Hz,

1 H), 7,79 (dd, $J = 8,22, 1,76$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 15,55$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 7,11 - 7,30 (m, 5 H), 6,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,89 (d, $J = 12,62$ Hz, 1 H), 3,52 (d, $J = 11,44$ Hz, 1 H), 3,21 - 3,37 (m, 2 H), 2,77 - 3,21 (m, 4 H), 2,08 - 2,33 (m, 2 H), 1,71 - 2,08 (m, 2 H).

5 **Ejemplo 44: (*E*)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida**

[0300]



10 **ETAPA A**

[0301] TEA (0,11 ml, 0,77 mmol) se añadió a una suspensión del Producto Intermedio 4 (240 mg, 0,77 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 10 min y, a continuación, el valor de pH se ajustó a 5 con AcOH. La mezcla se trató con *N*-metil-indol-3-carbaldehído (148 mg, 0,93 mmol) y NaBH(OAc)₃ (197 mg, 0,93 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, Etapa A, dando éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (220 mg) como un aceite de color naranja claro.

Y = 69 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 417

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,93 - 8,07 (m, 2 H), 7,66 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,07 - 7,18 (m, 2 H), 7,02 (ddd, $J = 7,85, 6,97, 1,03$ Hz, 1 H), 6,57 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,35 (d, $J = 8,51$ Hz, 2 H), 3,21 (d, $J = 8,80$ Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H).

25 **ETAPA B**

[0302] Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(1-Metil-1H-Indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (220 mg, 0,53 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M (0,68 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (180 mg) como un sólido de color pardo.

Y = 85 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 143: 259

35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,28 (s. a., 1 H), 7,96 (dd, $J = 8,51, 2,35$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 1 H), 7,59 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 7,28 (s. a., 1 H), 6,99 - 7,20 (m, 3 H), 6,46 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,81 - 3,99 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,36 - 3,54 (m, 4 H), 3,14 (s, 2 H).

ETAPA C

[0303] Una suspensión de ácido (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-acrílico (180 mg, 0,447 mmol) en DCM (5 ml) se trató con TEA (0,09 ml, 0,67 mmol) y, a continuación, con EDC (128 mg, 0,67 mmol), HOBt (90 mg, 0,67 mmol) y NH₂OTHP (67 mg, 0,57 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (102 mg) como un sólido de color blanco.

Y = 45 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 502

45 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,13 (s. a., 1 H), 7,90 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 7,63$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,22$ Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,09 - 7,18 (m, 2 H), 6,88 - 7,06 (m, 1 H), 6,47 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 4,90 (s. a., 1 H), 3,84 - 4,06 (m, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,48 - 3,62 (m, 1 H), 3,36 (d, $J = 8,22$ Hz, 2 H), 3,21 (d, $J = 8,22$ Hz, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 1,39 - 1,89 (m, 6 H).

50 **ETAPA D**

[0304] (*E*)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-acrilamida (102 mg, 0,203 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-*N*-hidroxi-acrilamida (85 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo claro.

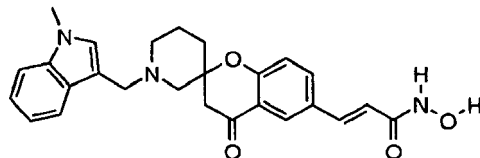
Y = 94 %, pureza 96 %

CL-EM: Método H, rt = 1,62; (ES+) MH⁺: 418

60 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,94 (s. a., 1 H), 10,72 (s, 1 H), 9,02 (s. a., 1 H), 7,73 - 7,97 (m, 3 H), 7,37 - 7,69 (m, 3 H), 7,19 - 7,31 (m, 1 H), 7,04 - 7,19 (m, 2 H), 6,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 4,54 - 4,71 (m, 2 H), 4,34 - 4,50 (m, 1 H), 4,25 - 4,34 (m, 2 H), 4,08 - 4,25 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,33 (s. a., 2 H).

Ejemplo 45: (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0305]**

5

**ETAPA A**

10 **[0306]** TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) se añadió a una suspensión del Producto Intermedio 2 (290 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 10 min y, a continuación, el valor de pH se ajustó a 5 con AcOH. La mezcla se trató con *N*-metil-indol-3-carbaldehído (164 mg, 1,03 mmol) y NaBH(OAc)₃ (219 mg, 1,03 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 31, A, dando éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (380 mg) como un sólido de color naranja claro.

15 Y = 100 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 445

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7,97 (dd, *J* = 8,51, 2,35 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,05 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,22 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,05 - 7,16 (m, 2 H), 6,91 - 7,04 (m, 1 H), 6,55 (d, *J* = 16,14 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,66 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 3,59 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 2,96 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,88 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 1,59 - 1,86 (m, 3 H), 1,35 - 1,59 (m, 1 H).

ETAPA B

25 **[0307]** Éster metílico del ácido (*E*)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (380 mg, 0,85 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M (1,1 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (180 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo. [CL-EM: (ES+) MH⁺: 431]. El ácido obtenido se suspendió en DCM (15 ml), se trató con TEA (0,18 ml, 1,35 mmol) y, a continuación, con EDC (258 mg, 1,35 mmol), HOBt (182 mg, 1,35 mmol) y NH₂OTHP (126 mg, 1,08 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (300 mg) como un sólido de color amarillo claro.

Y = 66 % a lo largo de 2 etapas

CL-EM: (ES+) MH⁺: 530

35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,12 (s. a., 1 H), 7,86 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,73 - 7,81 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,46 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 7,35 (d, *J* = 8,22 Hz, 1 H), 6,89 - 7,20 (m, 4 H), 6,45 (d, *J* = 16,43 Hz, 1 H), 4,66 - 5,06 (m, 1 H), 3,87 - 4,04 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,67 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 3,60 (d, *J* = 13,50 Hz, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 2,96 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,88 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,29 - 2,46 (m, 2 H), 1,37 - 1,82 (m, 10 H).

40

ETAPA C

45 **[0308]** (*E*)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (300 mg, 0,56 mmol) en DCM (10 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando (*E*)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (215 mg, sal de clorhidrato) como un sólido de color pardo claro.

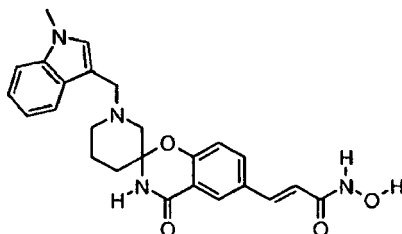
Y = 80 %, pureza 98 %

CL-EM: Método C, rt = 3,67; (ES+) MH⁺: 446

50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,72 (s, 1 H), 9,92 (s. a., 1 H), 9,01 (s. a., 1 H), 7,76 - 7,98 (m, 3 H), 7,62 (s, 1 H), 7,37 - 7,54 (m, 2 H), 7,01 - 7,31 (m, 3 H), 6,44 (d, *J* = 15,85 Hz, 1 H), 4,36 - 4,61 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,71 (d, *J* = 13,20 Hz, 1 H), 3,46 - 3,58 (m, 1 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 2,95 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 2,83 - 2,91 (m, 1 H), 2,78 (d, *J* = 16,73 Hz, 1 H), 1,88 - 2,14 (m, 2 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 1,46 - 1,68 (m, 1 H).

Ejemplo 46: (±)-(E)-3-{1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida**[0309]**

5

ETAPA A

10 **[0310]** NaOH 0,1 M en MeOH (6 ml) se añadió a una suspensión del Producto Intermedio 5 (430 mg, 1,27 mmol) en MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. El valor de pH se ajustó a 5 con AcOH y la mezcla se trató con N-metil-indol-3-carbaldehído (248 mg, 1,56 mmol) y NaBH₃CN (98 mg, 1,6 mmol), siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 40, Etapa A para dar el éster metílico del ácido (±)-(E)-3-{1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (250 mg) como un sólido de color pardo.

15 Y = 44 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 446

20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8,58 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 8,66, 2,20 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 7,92 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 7,11 (ddd, J = 8,22, 7,04, 1,17 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,04 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,94 - 7,02 (m, 1 H), 6,55 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 2,94 (d, J = 10,86 Hz, 1 H), 2,60 - 2,71 (m, 1 H), 2,07 - 2,34 (m, 2 H), 1,48 - 2,07 (m, 4 H).

ETAPA B.

25 **[0311]** Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-{1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (250 mg, 0,561 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M (0,73 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido (E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidín)-6-il]-acrílico (150 mg) como un sólido de color pardo.

Y = 62 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 432

30 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 12,33 (s. a., 1 H), 8,57 (s. a., 1 H), 7,76 - 8,04 (m, 2 H), 7,48 - 7,73 (m, 2 H), 6,94 - 7,45 (m, 5 H), 6,44 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,65 - 3,95 (m, 5 H), 2,81 - 3,09 (m, 1 H), 2,54 - 2,70 (m, 1 H), 2,03 - 2,39 (m, 2 H), 1,47 - 2,02 (m, 4 H).

ETAPA C

35 **[0312]** Una suspensión de ácido (±)-(E)-3-{1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-acrílico (150 mg, 0,348 mmol) en DCM (4 ml) se trató con TEA (0,070 ml, 0,52 mmol) y, a continuación, con EDC (99 mg, 0,52 mmol), HOBt (70 mg, 0,52 mmol) y NH₂OTHP (49 mg, 0,42 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (±)-(E)-3-{1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida como un sólido de color blanco [CL-EM: (ES+) MH⁺: 531]. El sólido se suspendió en DCM (5 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C para dar, después de la purificación por HPLC preparativa, (±)-(E)-3-{1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il}-N-hidroxi-acrilamida (40 mg, sal trifluoroacética) como un sólido de color pardo.

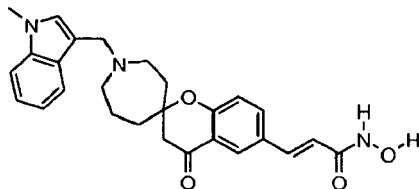
45 Y = 21 % a lo largo de dos etapas, pureza = 95 %

CL-EM: Método H, rt = 1,47; (ES+) MH⁺: 447

50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,71 (s. a., 1 H), 9,65 (s. a., 1 H), 9,03 (s. a., 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 7,67 - 7,85 (m, 2 H), 7,35 - 7,61 (m, 2 H), 7,00 - 7,34 (m, 3 H), 6,44 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 4,51 (s. a., 2 H), 3,83 - 3,93 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,47 - 3,61 (m, 1 H), 2,81 - 3,06 (m, 2 H), 1,85 - 2,21 (m, 3 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H).

Ejemplo 47: (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxiacrilamida**[0313]**

5

**ETAPA A**

10 **[0314]** TEA (0,14 ml, 1,0 mmol) se añadió a una suspensión del Producto Intermedio 3 (350 mg, 1,00 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a T. A. durante 10 min y, a continuación, el valor de pH se ajustó a 5 con AcOH. La mezcla se trató con N-metil-indol-3-carbaldehído (191 mg, 1,20 mmol) y NaBH(OAc)₃ (255 mg, 1,20 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 23, Etapa A, dando éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (350 mg) como un sólido de color naranja claro.

15 Y = 76 %

CL-EM: (ES+) MH⁺: 459

RMN de ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ (ppm) 7,97 - 8,09 (m, 1 H), 7,47 - 7,75 (m, 5 H), 7,29 - 7,42 (m, 2 H), 7,13 - 7,24 (m, 1 H), 6,38 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 2,80 (s, 2 H), 1,68 - 2,53 (m, 10 H).

20

ETAPA B

25 **[0315]** Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico (350 mg, 0,76 mmol) se hidrolizó con NaOH 1 M (0,99 ml) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa A, dando ácido ((±)-(E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-acrílico como un sólido de color blanco [CL-EM: (ES+) MH⁺: 445]. El ácido obtenido se suspendió en DCM (15 ml), se trató con TEA (0,16 ml, 1,14 mmol) y, a continuación, con EDC (218 mg, 1,14 mmol), HOBt (154 mg, 1,14 mmol) y NH₂OTHP (106 mg, 0,905 mmol) siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 30, Etapa B, dando (±)-(E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidropiran-2-iloxi)-acrilamida (280 mg) como un sólido de color amarillo claro.

30 Y = 68 % a lo largo de 2 etapas

CL-EM: (ES+) MH⁺: 544

35 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 11,11 (s. a., 1 H), 7,82 - 8,04 (m, 2 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 7,46 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 1 H), 6,91 - 7,32 (m, 3 H), 6,45 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 4,90 (s. a., 1 H), 3,87 - 4,09 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,70 (s. a., 2 H), 3,47 - 3,62 (m, 1 H), 2,89 (s, 2 H), 2,54 - 2,77 (m, 4 H), 1,65 - 2,20 (m, 6 H), 1,39 - 1,75 (m, 6 H).

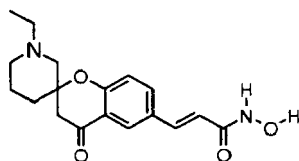
ETAPA C

40 **[0316]** (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida (280 mg, 0,51 mmol) en DCM (5 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (1 ml) tal como se describe en el Ejemplo 30, Etapa C, dando después de la purificación por HPLC preparativa (±)-(E)-3-[1'-(1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida (80 mg, sal de trifluoroacetato) como un sólido de color pardo claro.

45 Y = 37 %, pureza 99 %

CL-EM: Método H, rt = 1,75; (ES+) MH⁺: 460

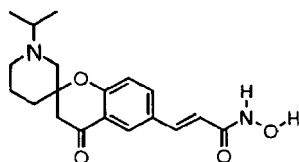
50 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 10,64 (s. a., 1 H), 8,99 (s. a., 1 H), 7,86 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,80, 1,76 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,92 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,03 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 1 H), 6,39 (d, J = 15,55 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,91 (d, J = 16,43 Hz, 1 H), 2,85 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,60 - 2,80 (m, 4 H), 1,84 - 2,13 (m, 4 H), 1,64 - 1,84 (m, 1 H), 1,42 - 1,64 (m, 1 H).

Ejemplo 48 (±)-(E)-3-[1'-Etil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0317]**

[0318] El compuesto del título se obtuvo comenzando a partir de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2) y acetaldehído siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 19. El compuesto del título se obtuvo como su sal de clorhidrato.

CL-EM: Método I, $r_t = 1,70$; (ES+) MH^+ : 331

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,73 (s. a., 1 H), 9,81 (s. a., 1 H), 7,91 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,84 (dd, $J = 8,66, 1,91$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,75 (d, $J = 13,50$ Hz, 1 H), 3,37 - 3,52 (m, 1 H), 3,07 - 3,35 (m, 4 H), 3,03 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,82 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,88 - 2,26 (m, 2 H), 1,52 - 1,87 (m, 2 H), 1,26 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H).

Ejemplo 49 (±)-(E)-3-[1'-Isopropil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0319]****ETAPA A**

[0320] Una mezcla de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, 300 mg, 0,888 mmol), 2-yodopropano (302 mg, 1,76 mmol) y K_2CO_3 (491 mg, 3,55 mmol) en CH_3CN (40 ml) se agitó a 75 °C durante 24 h. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 98 : 2) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-isopropil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (252 mg).

Y = 83 %

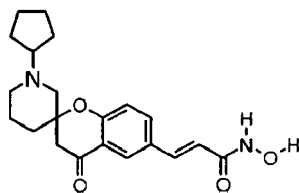
RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7,97 (d, $J = 2,35$ Hz, 1 H), 7,96 (dd, $J = 9,10, 2,35$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 7,07 (d, $J = 9,39$ Hz, 1 H), 6,55 (d, $J = 16,14$ Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,03 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,86 (d, $J = 16,73$ Hz, 1 H), 2,70 (spt, $J = 6,46$ Hz, 1 H), 2,60 (d, $J = 11,44$ Hz, 1 H), 2,45 (d, $J = 11,44$ Hz, 1 H), 2,31 - 2,45 (m, 2 H), 1,62 - 1,86 (m, 3 H), 1,35 - 1,60 (m, 1 H), 0,88 (d, $J = 6,75$ Hz, 3 H), 0,87 (d, $J = 6,46$ Hz, 3 H).

ETAPA B

[0321] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Isopropil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (234 mg, 0,681 mmol) se trató con NaOH 1 M de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16 ETAPA B para dar ácido (±)-(E)-3-[1'-isopropil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico. El ácido se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dando (±)-(E)-3-[1'-isopropil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. La retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dio clorhidrato de (±)-(E)-3-[1'-isopropil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como un polvo de color amarillo (210 mg, 81 % a lo largo de tres etapas)

CL-EM: Método C, $r_t = 2,48$; (ES+) MH^+ : 345

RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10,62 (s. a., 1 H), 9,61 (s. a., 1 H), 7,92 (d, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,85 (dd, $J = 8,66, 1,91$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,51$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 15,85$ Hz, 1 H), 3,63 (d, $J = 12,32$ Hz, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,18 - 3,40 (m, 2 H), 3,05 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 2,92 - 3,06 (m, 1 H), 2,81 (d, $J = 17,02$ Hz, 1 H), 1,90 - 2,23 (m, 2 H), 1,57 - 1,85 (m, 2 H), 1,28 (d, $J = 6,46$ Hz, 3 H), 1,26 (d, $J = 6,75$ Hz, 3 H).

Ejemplo 50 (±)-(E)-3-[1'-Ciclopentil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida**[0322]****ETAPA A**

[0323] Una mezcla de clorhidrato del éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 2, 300 mg, 0,888 mmol), bromociclopentano (397 mg, 2,66 mmol) y K_2CO_3 (491 mg, 3,55 mmol) en CH_3CN (40 ml) se agitó a 75 °C. Se añadieron bromociclopentano adicional (397 mg, 2,66 mmol) y una cantidad catalítica de KI a lo largo de tres días. El disolvente se retiró y el residuo se repartió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: DCM / MeOH 98 : 2) para dar éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-ciclopentil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (286 mg).

Y = 87 %

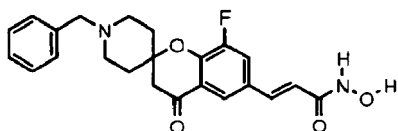
RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7,97 (d, J = 2,35 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 9,10, 2,35 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 16,14 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 9,39 Hz, 1 H), 6,55 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,84 (d, J = 16,73 Hz, 1 H), 2,53 - 2,63 (m, 3 H), 2,23 - 2,47 (m, 2 H), 1,35 - 1,86 (m, 10 H), 1,14 - 1,32 (m, 2 H).

ETAPA B

[0324] Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[1'-Ciclopentil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico (260 mg, 0,704 mmol) se trató con NaOH 1 M de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16 ETAPA B para dar ácido (±)-(E)-3-[1'-ciclopentil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-acrílico. El ácido se trató con NH_2OTHP de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dando (±)-(E)-3-[1'-ciclopentil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-acrilamida. La retirada del grupo protector de THP siguiendo el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 16, Etapa C, dio clorhidrato de (±)-(E)-3-[1'-ciclopentil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida como un sólido de color pardo pálido (109 mg, 38 % a lo largo de tres etapas).

CL-EM: Método C, rt = 2,78; (ES+) MH^+ : 371

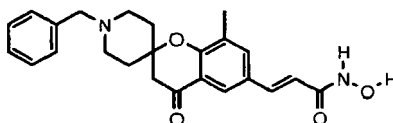
RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10,72 (s. a., 1 H), 9,95 (s. a., 1 H), 7,92 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,51, 1,76 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,51 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 12,62 Hz, 1 H), 3,43 - 3,62 (m, 2 H), 3,28 (dd, 1 H), 3,09 (d, J = 117,02 Hz, 1 H), 2,83 - 2,98 (m, 1 H), 2,76 (d, J = 17,02 Hz, 1 H), 1,83 - 2,18 (m, 4 H), 1,36 - 1,83 (m, 8 H).

Ejemplo 51: (E)-3-(1'-Bencil-8-fluoro-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida**[0325]**

[0326] El compuesto del título se obtuvo comenzando a partir de éster metílico del ácido (E)-3-[8-fluoro-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il]-acrílico (Producto Intermedio 9) y benzaldehído siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 19. El compuesto del título se obtuvo como su sal de clorhidrato.

CL-EM: Método F, rt = 1,40; (ES+) MH^+ : 411

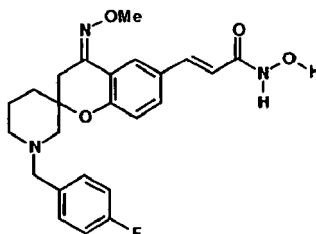
RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10,40 - 11,83 (m, 2 H), 7,83 (dd, J = 11,74, 1,47 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (dd, J = 6,46, 2,93 Hz, 2 H), 7,31 - 7,53 (m, 4 H), 6,49 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 4,69 Hz, 2 H), 3,00 - 3,38 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H), 2,06 - 2,38 (m, 4H).

Ejemplo 52: (E)-3-(1'-Bencil-8-metil-4-oxo-espiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida**[0327]**

[0328] El compuesto del título se obtuvo comenzando a partir de éster metílico del ácido metil-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il}-acrílico (Producto Intermedio 10) y benzaldehído siguiendo el procedimiento experimental que se ha descrito para el Ejemplo 19. El compuesto del título se obtuvo como su sal de clorhidrato.

CL-EM: Método H (columna Ascentis Express C18 (30 x 2,1 mm, 2,7 µm)), rt = 1,60; (ES+) MH⁺: 407

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,00 (s. a., 1 H), 10,68 (s. a., 1 H), 7,74 (d, J = 2,05 Hz, 1 H), 7,57 - 7,72 (m, 3 H), 7,44 - 7,54 (m, 3 H), 7,38 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 15,85 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 4,11 Hz, 2 H), 3,25 - 3,41 (m, 2 H), 2,95 - 3,17 (m, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 2,13 - 2,28 (m, 4 H), 2,12 (s, 3 H).

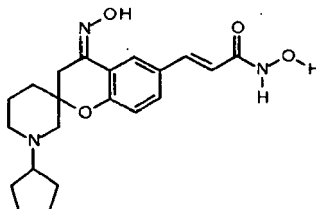
Ejemplo 53: (E)-3-(1'-(4-Fluorobencil)-4-(metoxiimino)espiro[croman-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida**[0329]**

[0330] Una mezcla de clorhidrato de (E)-3-(1'-(4-fluorobencil)-4-oxo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida (80 mg, 0,179 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (32,6 mg, 0,390 mmol) en etanol (2 ml) y piridina (0,031 ml, 0,390 mmol) se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa para dar el compuesto del título (33,04 mg) como su sal de trifluoroacetato.

Y = 33 %

CL-EM: Método J, rt 2,01 min, (ES+) MH⁺: 440,2

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 10,68 (s. a., 1 H), 9,47 (s. a., 1 H), 9,01 (s. a., 1 H), 7,93 (s. a., 1 H), 7,41 (d, J = 15,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,67 (m, 5 H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,38 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,21 - 4,53 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,43 - 3,56 (m, 2 H), 3,09 - 3,33 (m, 1 H), 3,00 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 2,81 - 2,94 (m, 1 H), 2,75 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 1,40 - 2,08 (m, 4 H).

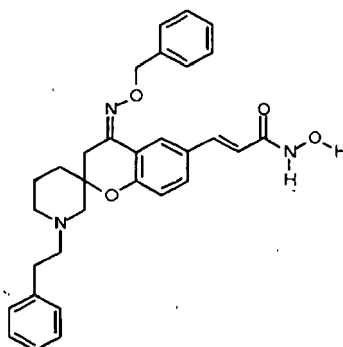
Ejemplo 54: (E)-3-(1'-Ciclopentil-4-(hidroxiimino)espiro[croman-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida**[0331]**

[0332] Una mezcla de clorhidrato de (E)-3-(1'-ciclopentil-4-oxo-espiro[croman-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida (80 mg, 0,197 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (27,3 mg, 0,393 mmol) y piridina (0,032 ml, 0,393 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a 80 °C. El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa para dar el compuesto del título (9,56 mg) como trifluoroacetato

Y = 9,7 %

CL-EM: Método E, rt 2,54 min; (ES+) MH⁺: 386,2

RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,57 (s, 1 H), 10,68 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,99 (s. a., 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,51 - 7,67 (m, 1 H), 7,42 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 3,40 - 3,77 (m, 3 H), 2,61 - 3,19 (m, 4 H), 1,30 - 2,15 (m, 12 H).

Ejemplo 55: (E)-3-(4-(Benciloxiimino)-1'-fenetil-espiro[croman-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida**[0333]**

[0334] Una mezcla de trifluoroacetato de (E)-N-hidroxi-3-(4-oxo-1'-fenetil-espiro[croman-2,3'-piperidin]-6-il)acrilamida (0,05 g, 0,096 mmol) y clorhidrato de O-bencilhidroxilamina (0,017 g, 0,106 mmol) en EtOH (2 ml) y piridina (0,015 ml, 0,192 mmol) se calentó a 80 °C durante 4 h. El disolvente se retiró a vacío y el producto en bruto se purificó por CL-EM preparativa para dar el compuesto del título (27 mg) como trifluoroacetato.

Y = 45 %

CL-EM: Método J, rt 2,80 min; (ES+) MH⁺: 512,2

RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,70 (s. a., 1 H), 9,43 (s. a., 1 H), 8,99 (s. a., 1 H), 7,97 (s. a., 1 H), 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,54 (m, 11 H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,38 (d; J = 15,8 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 3,45 - 3,86 (m, 6 H), 2,78 - 3,20 (m, 4 H), 1,39 - 2,03 (m, 4 H).

2. Realización de pruebas biológicas**Métodos y resultados****2.1 Ensayo de inhibición de enzimas de HDAC**

[0335] La actividad *in vitro* de los inhibidores de HDAC se sometió a ensayo usando un Kit BIOMOL, de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Biomolecular Research Laborator). 15 µl de fracción nuclear diluida 30 x de células Hela, se diluyó hasta 50 µl con el tampón de ensayo conteniendo el inhibidor de HDAC y el sustrato (lisina con grupo amino acetilado en la cadena lateral) a una concentración de 200 µM. Las muestras se incubaron durante 15 min a T. A. y, a continuación, se expusieron a un agente de revelado (10 min a T. A.). En esta última etapa se produjo un fluoróforo, cuya fluorescencia se midió usando una longitud de onda de excitación de 355 nm y una emisión a 460 nm. La Cl₅₀ se calculó usando el soporte lógico GrafPad.

[0336] Los resultados obtenidos se ilustran en la siguiente Tabla 1. Los resultados de Cl₅₀ se asignaron a uno de 3 intervalos tal como sigue: Intervalo A: Cl₅₀ ≤ 0,1 µM; Intervalo B: de 0,1 a 1,0 µM; Intervalo C: Cl₅₀ ≥ 1,0 µM.

Tabla 1: Resultados del ensayo de inhibición de HDAC:

Ejemplo	Biomol Cl ₅₀ [µM]	Ejemplo	Biomol Cl ₅₀ [µM]
1	B	29	B
2	A	30	B
3	A	31	A
4	A	32	B
5	B	33	B
6	B	34	B
7	B	35	B
8	B	36	B
9	A	37	A
10	A	38	B
11	B	39	B
12	B	40	A
13	A	41	B
14	B	42	B

Ejemplo	Biomol CI ₅₀ [μM]	Ejemplo	Biomol CI ₅₀ [μM]
15	B	43	A
16	B	44	A
17	A	45	B
18	B	46	B
19	A	47	B
20	A	48	B
21	B	49	B
22	B	50	A
23	A	51	B
24	B	52	B
25	B	53	C
26	B	54	A
27	B	55	C
28	A		

2.2 Crecimiento celular

[0337] El ensayo de Viabilidad Celular Luminescente CellTiter-Glo® (Promega) es un método homogéneo de determinación del número de células viables en cultivo sobre la base de la cuantificación del ATP presente, que indica la presencia de células metabólicamente activas. El procedimiento de ensayo homogéneo comporta la adición de un único reactivo (Reactivo CellTiter-Glo®) directamente a las células, lo que conduce a la lisis celular y a la generación de una señal luminescente proporcional a la cantidad del ATP y el número de células presentes en cultivo. El ensayo se basa en las propiedades de una luciferasa termoestable patentada (luciferasa recombinante Ultra-Glo®), que genera una señal luminescente. Células K562, A549, y HCT-116, en crecimiento exponencial, se incubaron durante 72 h con diferentes concentraciones de los inhibidores. Después de 72 h, se añadió un volumen de Reactivo CellTiter-Glo® igual al volumen de medio de cultivo celular. El contenido se mezcló durante 2 min para inducir la lisis celular. La luminescencia se registró después de 10 min adicionales a T. A. con el fin de obtener una señal luminescente estable.

[0338] La CI₅₀ se calculó usando el soporte lógico GrafPad.

[0339] Los resultados obtenidos se ilustran en la siguiente Tabla 2. Los resultados de CI₅₀ se asignaron a uno de 3 intervalos tal como sigue: Intervalo A: CI₅₀ ≤ 1,0 μM; Intervalo B: de 1,0 a 3,0 μM; Intervalo C: CI₅₀ ≥ 3,0 μM.

Tabla 2: Resultados del ensayo antiproliferativo:

Ejemplo	K562	A549	HCT116	Ejemplo	K562	A549	HCT116
1	C	B	B	28	A	A	A
2	A	A	A	29	A	A	A
3	A	A	A	30	B	C	C
4	A	A	A	31	A	A	A
5	C	C	C	32	A	A	A
6	A	B	A	33	A	A	A
7	A	A	A	34	A	A	A
8	A	A	A	35	A	B	A
9	A	A	A	36	C	C	C
10	A	A	A	37	A	B	A
11	A	A	A	38	B	C	B
12	A	A	A	39	B	C	B
13	A	A	A	40	A	A	A
14	A	A	A	41	A	B	A
15	A	B	A	42	A	B	A
16	C	C	C	43	A	A	A

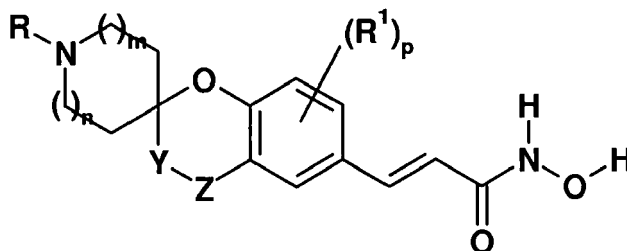
ES 2 523 541 T3

17	A	B	A
18	A	B	A
19	A	B	A
20	A	A	A
21	B	C	B
22	C	C	B
23	A	A	A
24	C	C	C
25	B	C	A
26	A	A	A
27	B	C	B

44	A	A	A
45	A	A	A
46	A	A	A
49	A	A	A
50	A	A	A
51	A	B	A
52	A	B	A
53	B	C	B
54	A	A	A
55	A	B	A

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en los que:

m, n son independientemente cero o un número entero de 1 a 4;

P es cero o un número entero de 1 a 3;

R es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉); (CO)**R**²; cicloalquilo C₃-C₈; arilo C₆-C₁₀ o hetero-arilo (C₂-C₉);

R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o haloalcoxilo C₁-C₆;

Y es CH₂ o NR⁴;

Z es C=**R**⁵;

R² es alquilo C₁-C₆; arilo C₆-C₁₀; O-alquilo C₁-C₆;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀ o por hetero-arilo (C₂-C₉);

R⁵ es oxígeno o NOR⁸;

R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido por arilo C₆-C₁₀;

y en los que uno o más de dichos grupos arilo C₆-C₁₀ y hetero-arilo (C₂-C₉) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, NH₂, CN, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆-amino, dialquilo C₁-C₆-amino o fenilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; con la condición de que cuando **p** es cero, entonces **n** y **m** no pueden ser ambas 1.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que:

m, n son independientemente cero o un número entero de 1 a 4;

P es cero o 1;

R es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃-C₈, fenilo o hetero-arilo (C₂-C₉); (CO)**R**²; cicloalquilo C₃-C₈; fenilo; o hetero-arilo (C₂-C₉);

R¹ es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o haloalcoxilo C₁-C₄;

Y es CH₂ o NR⁴;

Z es C=**R**⁵;

R² es alquilo C₁-C₄; fenilo; O-alquilo C₁-C₄;

R⁴ es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo;

R⁵ es oxígeno o NOR⁸;

R⁸ es hidrógeno; alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido por fenilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados de entre:

(±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(-)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(+)-(E)-3-[1'-Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-Etiloxycarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-pirrolidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

(±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;

- (+)-(E)-3-[1'-(Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 5 (-)-(E)-3-[1'-(Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (+)-(E)-3-[1'-(Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 10 (±)-(E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 15 (±)-(E)-3-[1'-(Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[4-Oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(Bencil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 20 (E)-3-[1'-(2-Fenil-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(4-Fluoro-bencil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(Metil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(2-(4-Fluoro-fenil)-etil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(Acetil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 25 (E)-3-[1'-(Benzoil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-[1'-(Etiloxicarbonil-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il)]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-{3,4-Dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-{1'-(Bencil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-{1'-(Metil-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 30 (±)-(E)-3-{1'-(4-Fluoro-bencil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxiacrilamida;
 (±)-(E)-3-{1'-(2-Fenil-etil)-3,4-dihidro-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxiacrilamida;
 (E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-azetidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,3'-piperidin)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 35 (±)-(E)-3-{1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro[2H-(1,3)-benzoxazin-2,3'-piperidin]-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-[1'-(1-Metil-1H-indol-3-ilmetil)-4-oxo-espiro(cromano-2,4'-azepan)-6-il]-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-(1'-Etil-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-(1'-Isopropil-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (±)-(E)-3-(1'-Ciclopentil-4-oxo-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 40 (E)-3-(1'-(Bencil-8-fluoro-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(1'-(Bencil-8-metil-4-oxo-espiro[cromano-2,4'-piperidin]-6-il)-N-hidroxi-acrilamida;
 (E)-3-(1'-(4-Fluorobencil)-4-(metoxiimino)espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida;
 (E)-3-(1'-Ciclopentil-4-(hidroxiimino)espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida;
 (E)-3-(4-(Benciloxiimino)-1'-fenetil-espiro[cromano-2,3'-piperidin]-6-il)-N-hidroxiacrilamida.

4. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, enfermedades inflamatorias, infecciones, enfermedades respiratorias, enfermedades inmunitarias, enfermedades cardiovasculares, trastornos musculares, fibrosis o psoriasis.

5. Composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I) tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento o la prevención del cáncer, enfermedades del sistema nervioso central y periférico, enfermedades inflamatorias, infecciones, enfermedades respiratorias, enfermedades inmunitarias, enfermedades cardiovasculares, trastornos musculares, fibrosis o psoriasis.

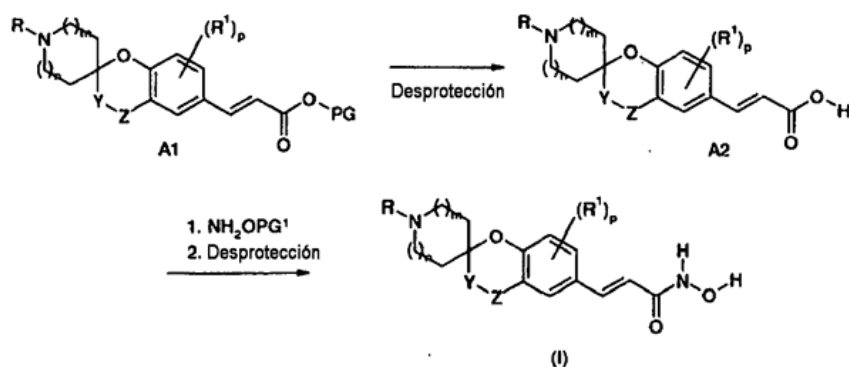
7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que contiene además principios activos adicionales útiles para tratar dichas enfermedades.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones orales, polvos, gránulos, píldoras, soluciones líquidas inyectables o infusibles, suspensiones, emulsiones, supositorios, pomadas, cremas, lociones, geles, pastas, dispositivos de suministro transdérmico.

9. Proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que **Z** es $C=NOR^8$, que comprende tratar un compuesto de la fórmula (I), en el que **Z** es $C=O$, con H_2NOR^8 en un disolvente, en presencia de una base, a una temperatura entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.

5 10. Proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que **Z** es $C=O$, que comprende la transformación de un compuesto de la fórmula **A1** en un compuesto de la fórmula **A2**, y la posterior transformación de un compuesto de la fórmula **A2** en un compuesto de la fórmula (I), tal como se representa en el **Esquema A** a continuación:

10



Esquema A

en el que:

15 - **Z** es $C=O$
 - **PG** y **PG¹** son grupos protectores.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que **PG** es un grupo metilo o terc-butilo y **PG¹** es un grupo O-(tetrahidro-2H-piran-2-ilo).