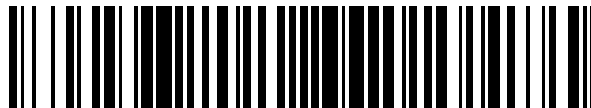


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 899**

51 Int. Cl.:

C07D 267/20 (2006.01)

C07D 281/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2007** **E 11152576 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014** **EP 2343286**

54 Título: **Derivados de dibenzo[b,f][1,4]oxazepina como inhibidores de histona desacetilasa**

30 Prioridad:

28.10.2006 US 863347 P

10.01.2007 US 884287 P

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

01.04.2015

73 Titular/es:

METHYLGENE INC. (50.0%)
1155 Rene-Levesque Blvd., W. Suite 400
Montreal QC H3B 3V2, CA y
FORUM PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

DEZIEL, ROBERT;
LEIT, SILVANA;
BEAULIEU, PATRICK;
CHANTIGNY, YVES ANDRE;
MANCUSO, JOHN;
TESSIER, PIERRE;
SHAPIRO, GIDEON;
CHESWORTH, RICHARD y
SMIL, DAVID

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 532 899 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 de dibenzo[b,f][1,4]oxazepina como inhibidores de histona desacetilasa

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense provisional 60/884287, presentada el 10 de enero de 2007, y la solicitud estadounidense provisional 60/863.347, presentada el 28 de octubre de 2006.

10 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos para la inhibición de histona desacetilasa.

15

Descripción de la técnica relacionada

En células eucariotas, el ADN nuclear se asocia con histonas para formar un complejo compacto denominado cromatina. Las histonas constituyen una familia de proteínas básicas que generalmente están altamente conservadas en todas las especies eucariotas. Las histonas núcleo, denominadas H2A, H2B, H3 y H4, se asocian formando un núcleo de proteína. Se enrolla ADN alrededor de este núcleo de proteína, interaccionando los aminoácidos básicos de las histonas con los grupos fosfato cargados negativamente del ADN. Aproximadamente 146 pares de bases de ADN envuelven un núcleo de histonas constituyendo una partícula de nucleosoma, el motivo estructural de repetición de la cromatina.

25

Csordas, *Biochem. J.*, 286: 23-38 (1990) enseña que las histonas se someten a acetilación postraduccional de los residuos de lisina N-terminales, una reacción que se cataliza por la histona acetil transferasa (HAT1). La acetilación neutraliza la carga positiva de la cadena lateral de la lisina, y se cree que tiene un impacto sobre la estructura de la cromatina. De hecho, Taunton *et al.*, *Science*, 272: 408-411 (1996), enseñan que el acceso de factores de transcripción a moldes de cromatina se potencia por la hiperacetilación de histonas. Taunton *et al.* enseñan además que se ha encontrado un enriquecimiento en histona H4 subacetilada en regiones silenciosas transcripcionalmente del genoma.

30

La acetilación de histonas es una modificación reversible, estando catalizada la desacetilación por una familia de enzimas denominadas histona desacetilasas (HDAC). La clonación molecular de secuencias génicas que codifican para proteínas con actividad HDAC ha establecido la existencia de un conjunto de isoformas enzimáticas de HDAC diferenciadas. Grozinger *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:4868-4873 (1999), enseñan que las HDAC pueden dividirse en dos clases, la primera representada por proteínas de tipo Rpd3 de levaduras, y la segunda representada por proteínas de tipo Hdl de levaduras. Grozinger *et al.* también enseñan que las proteínas HDAC-1, HDAC-2 y HDAC-3 humanas son miembros de la primera clase de HDACs y dan a conocer nuevas proteínas, denominadas HDAC-4, HDAC-5 y HDAC-6, que son miembros de la segunda clase de HDACs. Kao *et al.*, *Gene & Development* 14:55-66 (2000), dan a conocer un miembro adicional de esta segunda clase, denominada HDAC-7. Más recientemente, Hu, E. *et al.* *J. Bio. Chem.* 275:15254-13264 (2000) dieron a conocer otro miembro de la primera clase de histona desacetilasas, HDAC-8. Zhou *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 98: 10572-10577 (2001) enseñan la clonación y caracterización de una nueva histona desacetilasa, HDAC-9. Kao *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277:187-93 (2002) enseñan el aislamiento y la caracterización de HDAC10 de mamíferos, una histona desacetilasa novedosa. Gao *et al.*, *J. Biol. Chem.* (en prensa) enseñan la clonación y caracterización funcional de HDAC11, un miembro novedoso de la familia de histona desacetilasa humana. Shore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 14030-2 (2000) da a conocer otra clase de actividad desacetilasa, la familia de proteínas Sir2. No ha quedado claro qué papeles desempeñan estas enzimas HDAC individuales.

50

Estudios que utilizan inhibidores de HDAC conocidos han establecido un vínculo entre acetilación y expresión génica. Numerosos estudios han examinado la relación entre HDAC y expresión génica. Taunton *et al.*, *Science* 272:408-411 (1996), dan a conocer una HDAC humana que está relacionada con un regulador de la transcripción de levaduras. Cress *et al.*, *J. Cell. Phys.* 184:1-16 (2000), dan a conocer que, en el contexto de cáncer en seres humanos, el papel de HDAC es como un correpressor de la transcripción. Ng *et al.*, *TIBS* 25: Marzo (2000), dan a conocer HDAC como característica dominante de sistemas de represores transcripcionales. Magnaghi-Jaulin *et al.*, *Prog. Cell Cycle Res.* 4:41-47. (2000), dan a conocer HDAC como corre regulador transcripcional importante para la progresión del ciclo celular.

60

Richon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 3003-3007 (1998), dan a conocer que la actividad HDAC se inhibe por tricostatina A (TSA), un producto natural aislado de *Streptomyces hygroscopicus*, que se ha mostrado que inhibe la actividad histona desacetilasa y detiene la progresión del ciclo celular en células en las fases G1 y G2 (Yoshida *et al.*, *J. Biol. Chem.* 265: 17174-17179, 1990; Yoshida *et al.*, *Exp. Cell Res.* 177: 122-131, 1988), y por un compuesto sintético, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA). Yoshida y Beppu, *Exper. Cell Res.*, 177: 122-131 (1988), enseñan que TSA provoca la detención de fibroblastos de rata en las fases G1 y G2 del ciclo celular, lo que implica a

65

HDAC en la regulación del ciclo celular. De hecho, Finnin *et al.*, Nature, 401: 188-193 (1999), enseñan que TSA y SAHA inhiben el crecimiento celular, inducen diferenciación terminal e impiden la formación de tumores en ratones. Suzuki *et al.*, patente estadounidense n.º 6.174.905, documentos EP 0847992 y JP 258863/96, dan a conocer derivados de benzamida que inducen diferenciación celular e inhiben HDAC. Delorme *et al.*, documentos WO 5 01/38322 y WO 2001/070675, dan a conocer compuestos adicionales que sirven como inhibidores de HDAC. Otros inhibidores de la actividad histona desacetilasa, incluyendo trapoxina, depudecina, FR901228 (Fujisawa Pharmaceuticals) y butirato, se ha encontrado que inhiben de manera similar la progresión del ciclo celular en células (Taunton *et al.*, Science 272: 408-411, 1996; Kijima *et al.*, J. Biol. Chem. 268(30):22429-22435, 1993; Kwon *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95(7):3356-61, 1998).

10 La investigación en la última década ha descubierto una nueva clasificación de enfermedades neurodegenerativas heredadas, las enfermedades por expansión de poliglutaminas (poliQ). En cada una, la mutación subyacente es una expansión de una repetición de trinucleótidos CAG que codifica para poliQ en la proteína de la enfermedad respectiva. Todos son trastornos progresivos, en última instancia mortales que comienzan normalmente en la edad adulta y progresan a lo largo de 10 a 30 años. Las características clínicas y el patrón de degeneración neuronal difieren entre las enfermedades, aunque pruebas crecientes sugieren que las enfermedades de poliQ comparten características patogénicas importantes. En particular, conformaciones anómalas de las proteínas promovidas por la expansión de poliQ parecen ser centrales para la patogénesis. Esta clase de enfermedad neurodegenerativa de expansión de PoliQ son enfermedad de Huntington (HD), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) y cinco ataxias espinocerebelosas (SCA1, SCA2, SCA3/MJD (enfermedad de Machado-Joseph), SCA6 y SCA7).

25 Se sabe que determinados inhibidores de HDAC, por ejemplo SAHA, CBHA y prioxiamida pueden cruzar la barrera hematoencefálica en cantidades suficientes para inhibir significativamente la actividad HDAC provocando la acumulación de histonas acetiladas en el cerebro (documento WO 03/032921). Este descubrimiento prevé por tanto el uso de inhibidores de HDAC para inhibir HDAC en el cerebro, para el tratamiento de enfermedades por expansión de poliglutaminas (poliQ).

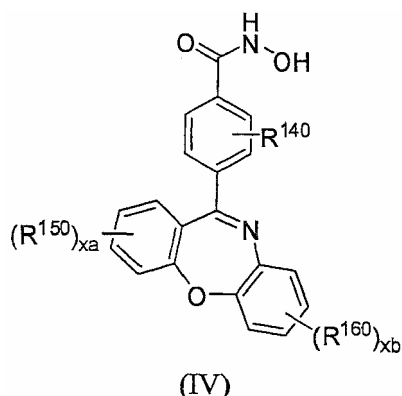
30 La técnica proporciona datos de que inhibidores de HDAC son agentes terapéuticos novedosos prometedores para enfermedades por expansión de poliglutaminas. Otros datos apoyan un beneficio terapéutico de inhibidores de HDAC para enfermedad de Huntington. Sadri-Vakili y Cha (Nature Clinical Practice Neurology, 2006, 2(6):330-338), y referencias citadas en el mismo, por ejemplo, revisan el estado actual de conocimiento referente al estado de histonas en enfermedad de Huntington y enseñan que estudios recientes han mostrado un papel terapéutico para inhibidores de histona desacetilasa en varios modelos de enfermedad de Huntington. *In vivo*, inhibidores de HDAC 35 detienen la degeneración neuronal progresiva en curso inducida por expansión de repeticiones de poliglutamina, y reducen la mortalidad en dos modelos de *Drosophila* de enfermedad de poliglutamina (Steffan *et al.*, 2001, Nature 413: 739-743). Se observaron hallazgos similares con butirato de sodio y TSA (Zhao *et al.*, 2005, J. Expt. Biol., 208:697-705). Gardian *et al.* (2005, J. Biol. Chem., 280:556-563) mostraron que el butirato de fenilo puede mejorar la supervivencia y atenuar la atrofia cerebral en el modelo de ratón transgénico N171-82Q de enfermedad de 40 Huntington. En el modelo R6/2 de enfermedad de Huntington, el butirato de sodio prolongó la supervivencia, mejoró los déficits motores y retrasó las secuelas neuropatológicas (Ferrante *et al.*, 2003, J. Neurosci., 23:9418-9427). En ese mismo modelo, el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) también era activo en la mejora de la alteración motora (Hockly, 2003, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100:2041-0246). Ying *et al* (2005, J. Biol. Chem., 281:12580-12586) mostraron que el butirato de sodio mejoraba la duración de la vida y los déficits motores en un modelo de 45 ratón para DRPLA. Bates *et al* (2006, The Journal of Neuroscience, 26(10): 2830-2838) notificaron que en *Caenorhabditis elegans* que expresa un fragmento de huntingtina humana con una extensión de poliglutamina expandida (Htn-Q150), la inactivación de *hda-3* de *C. elegans* suprimió la toxicidad de Htn-Q150. La expresión neuronal de *hda-3* restauró la toxicidad de Htn-Q150 y sugirió que HDAC3 de *C. elegans* actúa dentro de las neuronas promoviendo la degeneración en respuesta a Htn-Q150.

50 Estos hallazgos sugieren que la inhibición de la actividad HDAC representa un enfoque novedoso para intervenir en la regulación del ciclo celular y que inhibidores de HDAC tienen un gran potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades por expansión de poliglutaminas (poliQ), tales como enfermedad de Huntington. Sería sumamente deseable disponer de inhibidores novedosos de histona desacetilasa.

55 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos para la inhibición de histona desacetilasa.

60 En un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

5 R^{140} se selecciona del grupo que consiste en: H y halo;

xa y xb indican números que se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 y 2;

10 R^{150} y R^{160} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -O-alquil C₂-C₆-O-R⁵³, -OR⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)_{0,2}R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²S(O)₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-OC(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-arilo, -alquil C₀-C₆-heteroarilo, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo, -alquil C₀-C₆-heterociclilo, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -O-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵³-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -O-heterociclil-R⁵³, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, y en los que cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil C₁-C₆-S(O)_{0,2}R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂;

20 R^{50} y R^{51} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

25 o

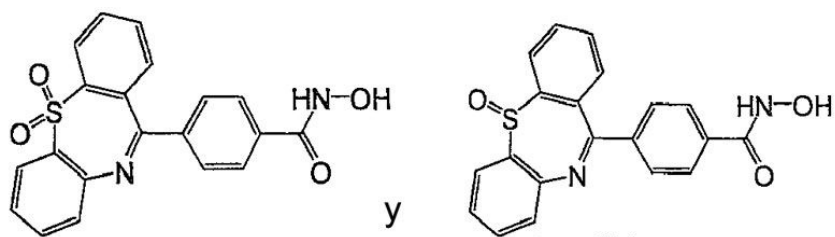
30 R^{50} y R^{51} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico de 3-10 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

35 R^{52} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄; y

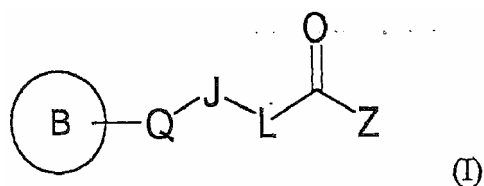
40 R^{53} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄-cicloalquilo C₃-C₇, -alquil C₀-C₄-arilo, -alquil C₀-C₄-heteroarilo y -alquil C₀-C₄-heterociclilo, en los que cada alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

o a compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

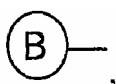
45 (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida, N-hidroxi-4-(10-metil-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida, 4-(10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida, (Z)-3-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida, (E)-4-((dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida, (E)-4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)etil)-N-hidroxibenzamida,



5 También se describen compuestos que son útiles como inhibidores de histona desacetilasa que tienen la fórmula (I) y mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptable, profármacos y complejos de los mismos,



10 en la que



Q, J, L y Z son tal como se define a continuación.

15 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto según el primer aspecto y un portador farmacéuticamente aceptable.

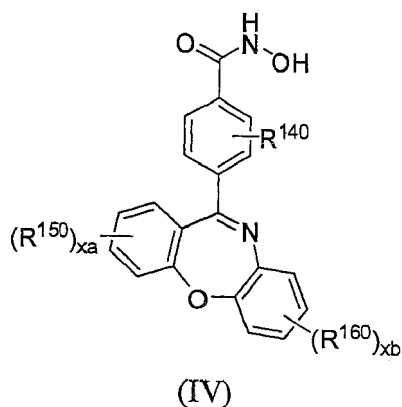
20 En un tercer aspecto, la invención proporciona un método *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa, comprendiendo el método poner en contacto la histona desacetilasa con un compuesto según el primer aspecto o una composición según el segundo aspecto.

25 Lo anterior simplemente resume diversos aspectos de la invención y no pretende ser de naturaleza limitativa. Estos aspectos y otros aspectos y realizaciones se describen más completamente a continuación. La bibliografía científica y de patentes a la que se hace referencia en el presente documento establece el conocimiento que está disponible para los expertos en la técnica. Las patentes concedidas, solicitudes y referencias que se citan en el presente documento se incorporan por el presente documento como referencia en el mismo grado que si cada una se indicase específica e individualmente que se incorpora como referencia. En el caso de contradicciones, la presente descripción prevalecerá.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos que son útiles como inhibidores de histona desacetilasa.

35 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

R¹⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en: H y halo;

5

xa y xb indican números que se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 y 2;

R¹⁵⁰ y R¹⁶⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -alquilo C₁-C₆,
 -alcoxilo C₁-C₆, -O-alquil C₂-C₆-O-R⁵³, -OR⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)_{0,2}-R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-
 10 C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²S(O)₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆-
 OC(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR¹²C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-
 15 OC(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-arilo, -alquil C₀-C₆-heteroarilo, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo, -alquil C₀-C₆-heterociclilo, NH₂,
 -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -O-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵³-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -O-heterociclil-R⁵³, en los que
 cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
 20 independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, y en los que cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y
 heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil
 C₁-C₆-S(O)_{0,2}R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂;

R⁵⁰ y R⁵¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₂-C₆-O-alquilo
 C₁-C₆, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o
 25 más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo
 C₁-C₄;

o

R⁵⁰ y R⁵¹, junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico de 3-10
 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados
 30 independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

R⁵² se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆,
 -alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más
 35 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄; y

R⁵³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄-cicloalquilo C₃-C₇,
 -alquil C₀-C₄-arilo, -alquil C₀-C₄-heteroarilo y -alquil C₀-C₄-heterociclilo, en los que cada alquilo, arilo, heteroarilo y
 40 heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

o un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

N-hidroxi-4-(10-metil-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,

45

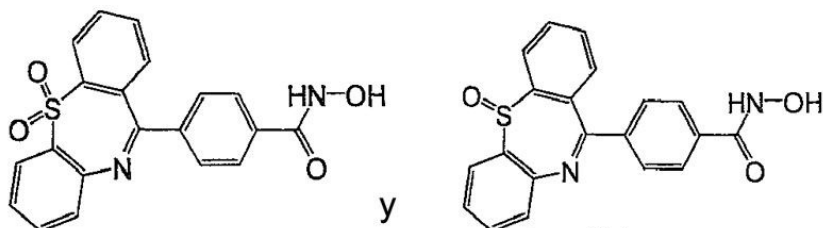
4-((10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

(Z)-3-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

50

(E)-4-((dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida,

(E)-4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)etil)-N-hidroxibenzamida,



55

En el segundo aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto según el primer
 aspecto o una realización preferida del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

En el tercer aspecto, la invención proporciona un método *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa. En una realización, el método comprende poner en contacto la histona desacetilasa con una cantidad inhibidora de histona desacetilasa de un compuesto según el primer aspecto o una realización preferida del mismo. En una realización adicional del tercer aspecto, el método comprende poner en contacto la histona desacetilasa con una cantidad inhibidora de histona desacetilasa de una composición según el segundo aspecto. Aún en otra realización, el método comprende inhibir histona desacetilasa en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad inhibidora de histona desacetilasa de un compuesto según el primer aspecto o una realización preferida del mismo. Todavía en otra realización, el método comprende inhibir histona desacetilasa en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad inhibidora de histona desacetilasa de una composición según el segundo aspecto.

En una realización particularmente preferida del tercer aspecto, compuestos según el primer aspecto pueden cruzar la barrera hematoencefálica e inhibir una histona desacetilasa en una célula en la que penetran. En una realización preferida, la célula es una célula del sistema nervioso central, más preferiblemente una célula del cerebro, más preferiblemente una célula de la corteza.

También se describe un método de inhibición de HDAC en el cerebro de un individuo. El método comprende administrar al individuo una cantidad inhibidora de HDAC de un inhibidor de histona desacetilasa según la presente invención, o una composición del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto del primer aspecto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad por expansión de poliglutaminas (poliQ), que comprende administrar a un individuo que necesita tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la presente invención, o una composición del mismo.

En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington (HD), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) y ataxias espinocerebelosas (SCA1, SCA2, SCA3/MJD (enfermedad de Machado-Joseph), SCA6 y SCA7).

En una realización preferida, la enfermedad es enfermedad de Huntington.

En realizaciones preferidas, el individuo es un mamífero, preferiblemente un primate, más preferiblemente un ser humano.

Para los fines de la presente invención, se usarán las siguientes definiciones (a menos que se establezca expresamente otra cosa).

Los términos “tratar”, “tratamiento”, o similares, tal como se usan en el presente documento cubren el tratamiento de un estado patológico en un animal e incluyen al menos uno de: (i) prevenir que se produzca el estado patológico, en particular, cuando tal animal está predispuesto al estado patológico pero aún no ha desarrollado síntomas de tenerlo; (ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener parcial o completamente su desarrollo (iii) aliviar el estado patológico; es decir, provocar la regresión de los síntomas del estado patológico, o mejorar un síntoma de la enfermedad; y (iv) revertir o provocar la regresión del estado patológico, preferiblemente eliminación o curación de la enfermedad. En una realización preferida los términos “tratar”, “tratamiento”, o similares, cubren el tratamiento de un estado patológico en un animal e incluyen al menos uno de (ii), (iii) y (iv) anteriores. En una realización preferida de la presente invención el animal es un mamífero, preferiblemente un primate, más preferiblemente un ser humano. Tal como se conoce en la técnica, pueden ser necesarios ajustes para administración sistémica frente a localizada, edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, momento de administración, interacción farmacológica y la gravedad del estado, y podrá determinarse con experimentación de rutina por un experto habitual en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “histona desacetilasa” y “HDAC” pretenden referirse a una cualquiera de una familia de enzimas que eliminan grupos acetilo de una proteína, tal como por ejemplo, los grupos ϵ -amino de residuos de lisina en el extremo N-terminal de una histona. A menos que se indique otra cosa por el contexto, el término “histona” pretende referirse a cualquier proteína histona, incluyendo H1, H2A, H2B, H3, H4 y H5, de cualquier especie. Las histona desacetilasas preferidas incluyen enzimas de clase I y clase II. Otras histona desacetilasas preferidas incluyen enzimas de clase III. Preferiblemente la histona desacetilasa es una HDAC humana, incluyendo, pero sin limitarse a, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11. En algunas otras realizaciones preferidas, la histona desacetilasa se deriva de una fuente protozoaria o fúngica.

El término “inhibidor de histona desacetilasa” pretende referirse a un compuesto que tiene una estructura tal como se define en el presente documento, que puede interaccionar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad enzimática.

La expresión “inhibir la actividad enzimática histona desacetilasa” pretende significar reducir la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una proteína, tal como una histona. La concentración de

inhibidor que reduce la actividad de una histona desacetilasa hasta el 50% de la de la enzima no inhibida se determina como valor de CI_{50} . En algunas realizaciones preferidas, tal reducción de la actividad histona desacetilasa es de al menos el 50%, más preferiblemente de al menos aproximadamente el 75% y todavía más preferiblemente de al menos aproximadamente el 90%. En otras realizaciones preferidas, la actividad histona desacetilasa se reduce en al menos el 95% y más preferiblemente en al menos el 99%.

Preferiblemente, tal inhibición es específica, es decir, el inhibidor de histona desacetilasa reduce la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una proteína, tal como una histona, a una concentración que es inferior a la concentración del inhibidor que se requiere para producir otro efecto biológico no relacionado. Preferiblemente, la concentración del inhibidor requerida para la actividad inhibidora de histona desacetilasa es al menos 2 veces inferior, más preferiblemente al menos 5 veces inferior, incluso más preferiblemente al menos 10 veces inferior y lo más preferiblemente al menos 20 veces inferior que la concentración requerida para producir un efecto biológico no relacionado.

Por simplicidad, se definen y se hace referencia a restos químicos en todas partes principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). No obstante, tales términos también pueden usarse para expresar restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, aunque un resto "alquilo" se refiere generalmente a un radical monovalente (por ejemplo CH_3-CH_2-), en determinadas circunstancias un resto de unión bivalente pueden ser "alquilo," en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $-CH_2-CH_2-$), que es equivalente al término "alquileno". (De manera similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se establece que es "arilo", los expertos en la técnica entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para carbono, 3 para N, 2 para O, y 2, 4 ó 6 para S, dependiendo del estado de oxidación del S). En ocasiones un resto puede definirse, por ejemplo, como $(A)_a-B-$, en el que a es 0 ó 1. En tales casos, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

Por simplicidad, la referencia a un heterociclilo " C_n-C_m " o heteroarilo " C_n-C_m " significa un heterociclilo o heteroarilo que tiene de desde "n" hasta "m" átomos anulares, en los que "n" y "m" son número enteros. Por tanto, por ejemplo, un heterociclilo C_5-C_6 es un anillo de 5 ó 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo, e incluye pirrolidinilo (C_5) y piperidinilo (C_6); heteroarilo C_6 incluye, por ejemplo, piridilo y pirimidilo.

El término "hidrocarbilo" se refiere a un alquilo, alquenilo o alquinilo lineal, ramificado o cíclico, cada uno tal como se define en el presente documento. Un hidrocarbilo " C_0 " se usa para referirse a un enlace covalente. Por tanto, "hidrocarbilo C_0-C_3 " incluye un enlace covalente, metilo, etilo, etenilo, etinilo, propilo, propenilo, propinilo y ciclopropilo.

El término "alquilo" pretende significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada que tiene de desde 1 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 1-8 átomos de carbono y más preferiblemente 1-6 átomos de carbono. Otros grupos alquilo preferidos tienen de desde 2 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo. Un alquilo " C_0 " (como en alquilo " C_0-C_3 ") es un enlace covalente.

El término "alquenilo" pretende significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de desde 2 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

El término "alquinilo" pretende significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada insaturado con uno o más triples enlaces carbono-carbono, que tiene de desde 2 hasta 12 átomos de carbono, preferiblemente 2-8 átomos de carbono y más preferiblemente 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Los términos "alquileno", "alquenileno" o "alquinileno" tal como se usan en el presente documento pretenden significar un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, respectivamente, tal como se definió anteriormente en el presente documento, que está colocado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Los grupos alquileno preferidos incluyen, sin limitación, metileno, etileno, propileno y butileno. Los grupos alquenileno preferidos incluyen, sin limitación, etenileno, propenileno y butenileno. Los grupos alquinileno preferidos incluyen, sin limitación, etinileno, propinileno y butinileno.

El término "cicloalquilo" pretende significar un grupo hidrocarburo mono, bi, tri o policíclico saturado o insaturado que tiene aproximadamente de 3 a 15 carbonos, que tiene preferiblemente de 3 a 12 carbonos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos y más preferiblemente de 3 a 6 carbonos. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo se fusiona con un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen, sin limitación, ciclopenten-2-enona, ciclopenten-2-enol, ciclohex-2-enona, ciclohex-2-enol, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,

ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

- En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo con puente, preferiblemente un grupo bicíclico con puente C_5-C_{10} . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C_5 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C_6 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C_7 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C_8 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente es un grupo bicíclico con puente C_9 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 0, 1, 2 ó 3 átomos de carbono. Un puente de 0 átomos de carbono es un enlace, y es igual a un grupo cicloalquilo fusionado con otra estructura de anillo. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 0, 1 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 1 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 2 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo cicloalquilo con puente tiene un puente de 3 átomos de carbono. Si un grupo cicloalquilo con puente se describe como "opcionalmente sustituido", se pretende que esté opcionalmente sustituido en cualquier posición, incluyendo el puente. El grupo cicloalquilo con puente no está limitado a ninguna estereoquímica particular.
- El término "heteroalquilo" pretende significar un grupo alifático de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono en la cadena se reemplazan independientemente por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, S(O)₀₋₂, N y N(R³³).
- El término "arilo" pretende significar un resto aromático C_6-C_{14} mono, bi, tri o policíclico, que comprende preferiblemente de uno a tres anillos aromáticos. Preferiblemente, el grupo arilo es un grupo arilo C_6-C_{10} , más preferiblemente un grupo arilo C_6 . Los grupos arilo preferidos incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y fluorenilo.
- Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" pretenden significar un grupo que comprende un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquilo. Si un grupo aralquilo se describe como "opcionalmente sustituido", se pretende que cualquiera o ambos de los restos arilo y alquilo pueda estar independientemente sustituido o no sustituido opcionalmente. Preferiblemente, el grupo aralquilo es $alq(C_1-C_6)$ -arilo (C_6-C_{10}), incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo. Por simplicidad, cuando se escribe como "arilalquilo" este término, y términos relacionados con el mismo, se pretende indicar el orden de grupos en un compuesto como "aril-alquilo". De manera similar, "alquil-arilo" pretende indicar el orden de los grupos en un compuesto como "alquil-arilo".
- Los términos "heterocíclico", "heterocíclico" o "heterociclo" pretenden significar un grupo que es una estructura mono, bi o policíclica que tiene de desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 14 átomos, en la que uno o más átomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O y S. La estructura de anillo puede estar saturada, insaturada o parcialmente insaturada. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico no es aromático. En una estructura bicíclica o policíclica, uno o más anillos pueden ser aromáticos; por ejemplo un anillo de un heterociclo bicíclico o uno o dos anillos de un heterociclo tricíclico puede ser aromático, como en indano y 9,10-dihidroantraceno. Los grupos heterocíclicos preferidos incluyen, sin limitación, grupo epoxídico, aziridinilo, tetrahydrofurano, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, oxazolidinilo, oxazolidinonilo y morfolino. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico está fusionado con un grupo arilo, heteroarilo o cicloalquilo. Los ejemplos de tales heterociclos fusionados incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolina y dihydrobenzofurano. Se excluyen específicamente del alcance de este término compuestos en los que un átomo de O o S anular es adyacente a otro átomo de O o S.
- En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es un grupo heterocíclico con puente, preferiblemente un grupo bicíclico con puente C_6-C_{10} , en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan independientemente por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C_6 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C_7 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C_8 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente es un grupo bicíclico con puente C_9 . En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 0, 1, 2 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 0, 1 ó 3 átomos de carbono. Un puente de 0 átomos de carbono es un enlace, y es igual a un grupo heterocíclico fusionado con otra estructura de anillo. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 1 ó 3 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 1 átomo de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 2 átomos de carbono. En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico con puente tiene un puente de 3 átomos de carbono. Si un grupo heterocíclico con puente se describe como "opcionalmente sustituido", se entiende que esté opcionalmente sustituido en cualquier posición, incluyendo el puente. El grupo heterocíclico con puente no está limitado a ninguna estereoquímica particular.

En determinadas realizaciones preferidas, el grupo heterocíclico es un grupo heteroarilo. Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende significar un grupo mono, bi, tri o policíclico que tiene de 5 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6, 9 ó 10 átomos de anillo; que tiene 6, 10 ó 14 electrones pi compartidos en una matriz cíclica; y que tiene, además de átomos de carbono, entre uno o más heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Por ejemplo, un grupo heteroarilo puede ser pirimidinilo, piridinilo, bencimidazolilo, tienilo, benzotiazolilo, benzofuranilo e indolinilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo e isoxazolilo.

Los términos "arileno", "heteroarileno" o "heterociclileno" pretenden significar un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo, respectivamente, tal como se definió anteriormente en el presente documento, que está colocado entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos.

Los heterociclilos y heteroarilos preferidos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo), tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo) y xantenilo.

Los policiclos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, sistemas de anillos condensados bicíclicos y tricíclicos, incluyendo por ejemplo naftilo.

Los policiclos no aromáticos incluyen, pero no se limitan a, sistemas de anillos condensados bicíclicos y tricíclicos en los que cada anillo puede tener 4-9 miembros y cada anillo puede contener cero, 1 o más dobles y/o triples enlaces. Los ejemplos adecuados de policiclos no aromáticos incluyen, pero no se limitan a, decalina, octahidroindeno, perhidrobencociclohepteno y perhidrobenzo-[f]-azuleno.

Los grupos poliheteroarilo incluyen sistemas de anillos condensados bicíclicos y tricíclicos en los que cada anillo puede tener independientemente 5 ó 6 miembros y contener uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, elegidos independientemente de O, N y S de manera que el sistema de anillos condensados sea aromático. Los ejemplos adecuados de sistemas de anillos de poliheteroarilo incluyen quinolina, isoquinolina, piridopirazina, pirrolopiridina, furopiridina, indol, benzofurano, benzotiofuranilo, bencindol, benzoxazol, pirroloquinolina, y similares.

Los grupos poliheterocíclicos no aromáticos incluyen pero no se limitan a sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos en los que cada anillo puede tener 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos, elegidos independientemente de O, N y S, y contener cero, o uno o más dobles o triples enlaces C-C. Los ejemplos adecuados de poliheterociclos no aromáticos incluyen pero no se limitan a, hexitol, cis-perhidrociclohepta[b]piridinilo, decahidro-benzo[f][1,4]oxazepinilo, 2,8-dioxabicyclo[3.3.0]octano, hexahidro-tieno[3,2-b]tiofeno, perhidropirrol[3,2-b]pirrol, perhidronaftiridina, perhidrop-1H-diciclopenta[b,e]pirano.

Los grupos poliheterociclo de arilo y distintos de arilo mixtos incluyen pero no se limitan a sistemas de anillos condensados bicíclicos y tricíclicos en los que cada anillo puede tener 4-9 miembros, contener uno o más heteroátomos elegidos independientemente de O, N y S y al menos uno de los anillos debe ser aromático. Los ejemplos adecuados de poliheterociclos de arilo y distintos de arilo mixtos incluyen 2,3-dihidroindol, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, 5,11-dihidro-10H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, 5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina, 1,2-dihidropirrol[3,4-b][1,5]benzodiazepina, 1,5-dihidropirido[2,3-b][1,4]diazepin-4-ona, 1,2,3,4,6,11-hexhidro-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona, metilendioxfenilo, bis-metilendioxfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, dibenzosuberano, dihidroantraceno y 9H-fluoreno.

Tal como se emplea en el presente documento, y a menos que se establezca otra cosa, cuando un resto (por ejemplo, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, etc.) se describe como "opcionalmente sustituido" quiere decirse que el grupo tiene opcionalmente de desde uno hasta cuatro, preferiblemente desde uno hasta tres, más preferiblemente uno o dos, sustituyentes distintos de hidrógeno. Los sustituyentes adecuados incluyen, sin limitación, grupos halo, hidroxilo, oxo (por ejemplo, un -CH- anular sustituido con oxo es -C(O)-) nitro,

grupos halohidrocarbilo, hidrocarbilo, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, alcoxilo, ariloxilo, amino, acilamino, alquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, aminoalquilo, acilo, carboxilo, hidroxialquilo, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, alcanosulfonamido, arenosulfonamido, aralquilsulfonamido, alquilcarbonilo, aciloxilo, ciano y ureido. Sustituyentes preferidos, que no están sustituidos adicionalmente por sí mismos (a menos que se establezca expresamente lo contrario) son:

(a) halo, ciano, oxo, carboxilo, formilo, nitro, amino, amidino, guanidino,

(b) alquilo C₁-C₅ o alqueno o arilalquilimino, carbamoilo, azido, carboxamido, mercapto, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, alcoxilo C₁-C₈, alcocarbonilo C₁-C₈, ariloxicarbonilo, acilo C₂-C₈, acilamino C₂-C₈, alquiltio C₁-C₈, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfino C₁-C₈, arilalquilsulfino, arilsulfino, alquilsulfonilo C₁-C₈, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, *N*-alquilcarbamoilo C₀-C₆, *N,N*-dialquilcarbamoilo C₂-C₁₅, cicloalquilo C₃-C₇, aroilo, ariloxilo, arilalquil éter, arilo, arilo condensado con un cicloalquilo o heterociclo u otro anillo de arilo, heterociclo C₃-C₇, heteroarilo C₅-C₁₅ o cualquiera de estos anillos condensados o espirocondensados con un cicloalquilo, heterociclilo o arilo, en los que cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más restos enumerados en (a), anteriormente; y

(c) $-(CR^{32}R^{33a})_5-NR^{30}R^{31}$, en el que s es de desde 0 (en cuyo caso el nitrógeno está directamente unido al resto que se sustituye) hasta 6, R³² y R^{33a} son cada uno independientemente hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo C₁-C₄, y R³⁰ y R³¹ son cada uno independientemente hidrógeno, ciano, oxo, hidroxilo, -alquilo C₁-C₈, heteroalquilo C₁-C₈, alqueno C₁-C₈, carboxamido, alquil C₁-C₃-carboxamido, carboxamido-alquilo C₁-C₃, amidino, hidroxialquilo C₂-C₈, alquil C₁-C₃-arilo, aril-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-heterociclilo, heterociclil-alquil C₁-C₃-alquil C₁-C₃-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₃, alcoxilo C₂-C₈, alcoxi C₂-C₈-alquilo C₁-C₄, alcocarbonilo C₁-C₈, ariloxicarbonilo, aril-alcocarbonilo C₁-C₃, heteroariloxicarbonilo, heteroaril-alcocarbonilo C₁-C₃, acilo C₁-C₈, alquil C₀-C₈-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-carbonilo, alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-NH-carbonilo, alquil C₀-C₈-O-carbonilo, aril-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, heteroaril-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, cicloalquil-alquil C₀-C₈-O-carbonilo, alquil C₁-C₈-sulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquil C₁-C₈-NH-sulfonilo, arilalquil-NH-sulfonilo, aril-NH-sulfonilo, heteroarilalquil-NH-sulfonilo, heteroaril-NH-sulfonilaroilo, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterociclil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃-, o grupo protector, en el que cada uno de los anteriores está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno más restos enumerados en (a), anteriormente; o R³⁰ y R³¹ tomados junto con el N al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en (a) anteriormente, un grupo protector y (X³⁰-Y³¹-), en el que dicho heterociclilo también puede tener un puente (formando un resto bicíclico con un puente metileno, etileno o propileno); en el que X³⁰ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₈, alqueno C₂-C₈, alquini C₂-C₈-, -alquilo C₀-C₃-, -alqueno C₂-C₈-alquilo C₀-C₃-, alquil C₀-C₃-alquini C₂-C₈-alquilo C₀-C₃-, alquil C₀-C₃-O-alquil C₀-C₃-, HO-alquil C₀-C₃-, alquil C₀-C₄-N(R³⁰)-alquil C₀-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-alquil C₀-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-alqueno C₀-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-alquini C₀-C₃-, (N(R³⁰)(R³¹))₂-C=N-, alquil C₀-C₃-S(O)₀₋₂-alquil C₀-C₃-, CF₃-alquil C₀-C₃-, heteroalquilo C₁-C₈, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, aril-alquil C₁-C₃-, cicloalquil-alquil C₁-C₃-, heterociclil-alquil C₁-C₃-, heteroaril-alquil C₁-C₃-, N(R³⁰)(R³¹)-heterociclil-alquil C₁-C₃-, en los que el arilo, cicloalquilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes de (a); e Y³¹ se selecciona del grupo que consiste en un enlace directo, -O-N(R³⁰)-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -N(R³⁰)-C(O)-, -C(O)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-, -C(S)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³⁰)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(NR³¹)-, -C(NR³¹)-N(R³⁰)-, -N(R³⁰)-C(S)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(O)-O-, -O-C(O)-N(R³¹)-, -N(R³⁰)-C(S)-O-, -O-C(S)-N(R³¹)-, -S(O)₀₋₂-, -SO₂N(R³¹)-, -N(R³¹)-SO₂- y -N(R³⁰)-SO₂N(R³¹)-.

Como ejemplo no limitativo, los fenilos sustituidos incluyen 2-fluorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluoro-3-propilfenilo. Como otro ejemplo no limitativo, los n-octilos sustituidos incluyen 2,4-dimetil-5-etil-octilo y 3-ciclopentil-octilo. Se incluyen dentro de esta definición metilenos (-CH₂-) sustituidos con oxígeno para formar carbonilo -CO-.

Cuando hay dos sustituyentes opcionales unidos a átomos adyacentes de una estructura de anillo, tal como por ejemplo, fenilo, tiofenilo o piridinilo, los sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman opcionalmente un cicloalquilo o heterociclo de 5 ó 6 miembros o que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos anulares.

En una realización preferida, hidrocarbilo, alquilo, alqueno, alquini, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, policiclo aromático, policiclo no aromático, poliheteroarilo, poliheterocíclico no aromático y grupos poliheterociclos de arilo y distintos de arilo mixtos no están sustituidos.

En otras realizaciones preferidas, hidrocarbilo, alquilo, alqueno, alquini, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocíclico, arilo, heteroarilo, policiclo aromático, policiclo no aromático, poliheteroarilo, poliheterocíclico no aromático y grupos poliheterociclo de arilo y distintos de arilo mixtos están sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente.

Los sustituyentes preferidos en grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroxilo, halógeno (por ejemplo, un

único sustituyente de halógeno o múltiples sustituyentes de halo; en este último caso, grupos tales como CF₃ o un grupo alquilo que lleva más de un Cl), ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, -OR^u, -SR^u, -S(=O)R^y, -S(=O)₂R^y, -P(=O)2R^y, -S(=O)₂OR^y, -P(=O)₂OR^y, -NR^vR^w, -NR^vS(=O)₂R^y, -NR^vP(=O)₂R^y, -S(=O)₂NR^vR^w, -P(=O)₂NR^vR^w, -C(=O)OR^y, -C(=O)R^u, -C(=O)NR^vR^w, -OC(=O)R^u, -OC(=O)NR^vR^w, -NR^xC(=O)OR^y, -NR^xC(=O)NR^vR^w, -NR^xS(=O)₂NR^vR^w, -NR^xP(=O)₂NR^vR^w, -NR^vC(=O)R^u o -NR^vP(=O)₂R^y, en los que R^u es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo; R^v, R^w y R^x son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo o arilo, o dicho R^v y R^w junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo; y R^y es alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo. En los sustituyentes a modo de ejemplo mencionados anteriormente, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos alqueno y alquino incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como sustituyentes de alquilo preferidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos condensados o unidos a espiro, preferiblemente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, en los que los sustituyentes de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos cicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos condensados o unidos a espiro, especialmente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, en los que los sustituyentes de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como los grupos mencionados anteriormente como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos incluyen, pero no se limitan a, grupos cíclicos condensados, especialmente cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado o arilo condensado, en los que los sustituyentes de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos. Todavía otros sustituyentes preferidos en grupos arilo (fenilo como ejemplo no limitativo) incluyen, pero no se limitan a, haloalquilo y los grupos mencionados como sustituyentes de alquilo preferidos.

Los sustituyentes preferidos en grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalqueno, cicloalqueno sustituido, nitro, oxo (es decir, =O), ciano, alquilo, alquilo sustituido, así como los grupos mencionados como sustituyentes de alquilo preferidos. Otros sustituyentes preferidos en grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, sustituyentes cíclicos condensados o unidos a espiro en cualquier punto o puntos de unión disponibles, más preferiblemente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo condensado, cicloalqueno condensado, heterociclo condensado y arilo condensado, en los que los sustituyentes de cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar por sí mismos opcionalmente sustituidos.

En una realización preferida, un grupo heterocíclico está sustituido en el carbono, nitrógeno y/o azufre en una o más posiciones. Los sustituyentes preferidos en nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, N-óxido, alquilo, arilo, aralquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilcarbonilo, arilsulfonilo, alcocarbonilo o aralcoxicarbonilo. Los sustituyentes preferidos en azufre incluyen, pero no se limitan a, oxo y alquilo C₁₋₆. En determinadas realizaciones preferidas, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar independientemente oxidados opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar independientemente cuaternizados opcionalmente.

Los sustituyentes especialmente preferidos en grupos alquilo incluyen halógeno e hidroxilo.

Los sustituyentes especialmente preferidos en grupos de anillo, tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo, incluyen halógeno, alcoxilo y alquilo.

Los sustituyentes preferidos en policiclos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, oxo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilalquilo (por ejemplo ciclopropilmetilo), oxialquilo, halo, nitro, amino, alquilamino, aminoalquilo, alquilcetonas, nitrilo, carboxialquilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo y OR^{aa}, tal como alcoxilo, en el que R^{aa} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y (CH₂)₀₋₆Z^{bb}, en el que Z^a se selecciona del grupo que consiste en O, NR^{cc}, S y S(O), y R^{bb} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo

C₄-C₉, heterocicloalquilalquilo C₄-C₉, arilo, policiclo de arilo y distinto de arilo mixto, heteroarilo, arilalquilo, (por ejemplo bencilo) y heteroarilalquilo (por ejemplo piridilmetilo); y R^{cc} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₄-C₉, heterocicloalquilo C₄-C₉, arilo, heteroarilo, arilalquilo (por ejemplo bencilo), heteroarilalquilo (por ejemplo piridilmetilo) y aminoacilo.

5 Los sustituyentes preferidos en policiclos no aromáticos incluyen, pero no se limitan a, oxo, cicloalquilo C₃-C₉, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes de policiclos no aromáticos incluyen tanto grupos cicloalquilo no sustituidos como grupos cicloalquilo que están sustituidos por uno o más sustituyentes adecuados, incluyendo pero sin limitarse a, alquilo C₁-C₆, oxo, halo, hidroxilo, aminoalquilo, oxialquilo, alquilamino y OR^{aa}, tal como alcoxilo. Los sustituyentes preferidos para tales grupos cicloalquilo incluyen halo, hidroxilo, alcoxilo, oxialquilo, alquilamino y aminoalquilo.

15 Los sustituyentes preferidos en átomos de carbono de grupos poliheteroarilo incluyen, pero no se limitan a, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido lineal y ramificado, insaturación (es decir, hay uno o más dobles o triples enlaces C-C), acilo, oxo, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, OR^{aa} (por ejemplo alcoxilo), y un sustituyente de fórmula -O-(CH₂CH=CH(CH₃)(CH₂))₁₋₃H. Los ejemplos de sustituyentes de alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, hidroxilo, alcoxilo, oxialquilo, alquilamino y aminoalquilo. Preferiblemente las sustituciones en átomos de nitrógeno incluyen, por ejemplo con N-óxido o R^{cc}. Los sustituyentes preferidos en átomos de nitrógeno incluyen H, alquilo C₁-C₄, acilo, aminoacilo y sulfonilo. Preferiblemente los átomos de azufre no están sustituidos. Los sustituyentes preferidos en átomos de azufre incluyen pero no se limitan a oxo y alquilo inferior.

25 Los sustituyentes preferidos en átomos de carbono de grupos poliheterocíclicos no aromáticos incluyen pero no se limitan a alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido lineal y ramificado, insaturación (es decir, hay uno o más dobles o triples enlaces C-C), acilo, oxo, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR^{aa}, por ejemplo alcoxilo. Los ejemplos de sustituyentes de alquilo C₁-C₆ lineal y ramificado adecuados incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo y similares. Los sustituyentes preferidos incluyen halo, hidroxilo, alcoxilo, oxialquilo, alquilamino y aminoalquilo. Preferiblemente las sustituciones en átomos de nitrógeno incluyen, por ejemplo, N-óxido o R^{cc}. Los sustituyentes de N preferidos incluyen H, alquilo C₁-C₄, acilo, aminoacilo y sulfonilo. Preferiblemente, los átomos de azufre no están sustituidos. Los sustituyentes de S preferidos incluyen oxo y alquilo inferior.

35 Los sustituyentes preferidos en grupos poliheterociclo de arilo y distintos de arilo mixtos incluyen, pero no se limitan a, nitro o tal como se describió anteriormente para grupos policiclo no aromáticos. Los sustituyentes preferidos en átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -N-OH, =N-OH, alquilo opcionalmente sustituido, insaturación (es decir, hay uno o más dobles o triples enlaces C-C), oxo, acilo, cicloalquilo, halo, oxialquilo, alquilamino, aminoalquilo, acilamino y OR^{aa}, por ejemplo alcoxilo. Preferiblemente las sustituciones en átomos de nitrógeno incluyen, por ejemplo, N-óxido o R^{cc}. Los sustituyentes de N preferidos incluyen H, alquilo C₁₋₄, acilo, aminoacilo y sulfonilo. Preferiblemente los átomos de azufre no están sustituidos. Los sustituyentes de S preferidos incluyen oxo y alquilo inferior.

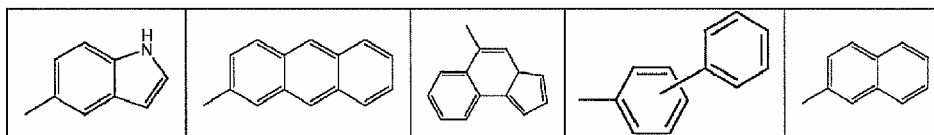
45 Un "halohidrocarbilo" es un resto hidrocarbilo en el que desde uno hasta todos los hidrógenos se han reemplazado por uno o más halo.

50 El término "halógeno" o "halo" pretende significar cloro, bromo, flúor o yodo. Tal como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un sustituyente de alquilcarbonilo o arilcarbonilo. El término "acilamino" se refiere a un grupo amida unido al átomo de nitrógeno (es decir, R-CO-NH-). El término "carbamoílo" se refiere a un grupo amida unido al átomo de carbono del carbonilo (es decir, NH₂-CO-). El átomo de nitrógeno de un sustituyente de acilamino o carbamoílo está sustituido adicionalmente de manera opcional. El término "sulfonamido" se refiere a un sustituyente de sulfonamida unido por o bien el átomo de azufre o bien el de nitrógeno. El término "amino" pretende incluir NH₂, alquilamino, arilamino y grupos amino cíclicos. El término "ureido" tal como se emplea en el presente documento se refiere a un resto urea sustituido o no sustituido.

55 El término "radical" pretende significar un resto químico que comprende uno o más electrones desapareados.

60 Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos se entiende que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen de dos o más de los grupos especificados.

65 Además, los sustituyentes en restos cíclicos (es decir, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo) incluyen restos monocíclicos de 5-6 miembros y bicíclicos de 9-14 miembros condensados con el resto cíclico original para formar un sistema de anillos condensados bi o tricíclico. Los sustituyentes en restos cíclicos también incluyen restos monocíclicos de 5-6 miembros y bicíclicos de 9-14 miembros unidos al resto cíclico original por un enlace covalente para formar un sistema de bianillo bi o tricíclico. Por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido incluye, pero no se limita a, lo siguiente:



5 Un resto “no sustituido” (por ejemplo, cicloalquilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, etc.) significa que el resto tal como se definió anteriormente no tiene un sustituyente opcional. Por tanto, por ejemplo, un “arilo no sustituido” no incluye fenilo sustituido con un halo.

10 El término “grupo protector” pretende significar un grupo usado en la síntesis para enmascarar temporalmente la química característica de un grupo funcional porque interfiere con otra reacción. Un buen grupo protector debe ser fácil de poner, fácil de eliminar y en reacciones con un alto rendimiento, e inerte en las condiciones de la reacción requeridas. Se introduce un grupo protector en una molécula mediante modificación química de un grupo funcional con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Un experto en la técnica reconocerá que durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos en la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede 15 lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tales como pero sin limitarse a Bn- (o -CH₂Ph), -CHPh₂, alloc (o CH₂=CH-CH₂-O-C(O)-), BOC-, -Cbz (o Z-), -F-moc, -C(O)-CF₃, N-ftalimida, 1-Adoc-, TBDMS-, TBDPS-, TMS-, TIPS-, IPDMS-, -SiR₃, SEM-, t-Bu-, Tr-, THP- y alil-. Estos grupos protectores pueden eliminarse en cualquier fase conveniente usando métodos conocidos a partir de la técnica.

20 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” tal como se usa ese término en el presente documento se refiere a una cantidad que provoca el efecto terapéutico deseado. El efecto terapéutico depende de la enfermedad que está tratándose y los resultados deseados. Como tal, el efecto terapéutico puede ser una disminución en la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad y/o la inhibición (parcial o completa) de la progresión de la enfermedad. Además, el efecto terapéutico puede ser la inhibición de HDAC en el cerebro. La cantidad necesaria para provocar la 25 respuesta terapéutica puede determinarse basándose en la edad, la salud, el tamaño y el sexo del paciente. También pueden determinarse cantidades óptimas basándose en la monitorización de la respuesta del paciente al tratamiento. La administración puede ser mediante cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En otras determinadas realizaciones preferidas, la administración puede ser preferiblemente mediante la vía oral.

35 Algunos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y/o centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z), y debe entenderse que la invención abarca todos de tales isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos. La invención también comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos dados a conocer en el presente documento.

40 La presente invención también incluye profármacos de compuestos de la invención. El término “profármaco” pretende representar portadores unidos covalentemente, que pueden liberar el principio activo cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. La liberación del principio activo se produce *in vivo*. Los profármacos pueden prepararse mediante técnicas conocidas por un experto en la técnica. Estas técnicas modifican generalmente grupos funcionales apropiados en un compuesto dado. Sin embargo, estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales mediante manipulación de rutina o *in vivo*. Los profármacos de compuestos de la 45 invención incluyen compuestos en los que se modifica un grupo hidroxilo, amino, carboxílico, o similar. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales de amino o hidroxilo en compuestos de fórmula (I), amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino, y similares), y similares.

50 Los compuestos de la invención pueden administrarse como tales o como un profármaco, por ejemplo en forma de un éster hidrolizable *in vivo* o una amida hidrolizable *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene grupo carboxilo o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxilo incluyen ésteres alcóximetílicos C₁₋₆ (por ejemplo, metoximetilo), ésteres alcanoiloximetílicos C₁₋₆ (por ejemplo, pivaloiloximetilo), ésteres ftalídicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈- 55 carbonilialquílicos C₁₋₆ (por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo); ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos (por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres alcóxicarboniloxietílicos C₁₋₆ (por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo) y pueden formarse en cualquier grupos carboxilo apropiado en los compuestos de esta invención.

60 Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster se descomponen dando el grupo hidroxilo original. Los ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloxi-metoxilo. Una selección de grupos que forman éster hidrolizable *in*

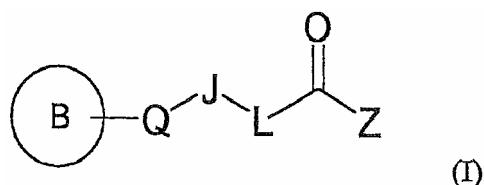
vivo para hidroxilo incluyen alcanóilo, benzoílo, fenilacetilo y benzoílo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), dialquilcarbamoilo y N-(N,N-dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), N,N-dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes en benzoílo incluyen morfolino y piperazino unidos a partir de un átomo de nitrógeno de anillo por medio de un grupo metileno a la posición 3 ó 4 del anillo de benzoílo. Un valor adecuado para una amida hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la invención que contiene un grupo carboxilo es, por ejemplo, un N-alquilo C₁₋₆ o N,N-di-alquilo C₁₋₆-amida tal como N-metilo, N-etilo, N-propilo, N,N-dimetilo, N-etil-N-metilo o N,N-dietilamida.

Por simplicidad, y a menos que se establezca otra cosa, un resto se escribe en la dirección correspondiente al orden dado en la fórmula (I). Por ejemplo, si el resto J es -alquilo C₀₋₆-aril-heteroalquilo C₂₋₆-, quiere decir que la parte de -alquilo C₀₋₆- está unida a Q y la parte de -heteroalquilo C₂₋₆- está unida a L.

Lo anterior simplemente resume algunos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos y no pretende ser de naturaleza limitativa. Estos aspectos y realizaciones preferidas de los mismos se describen más completamente a continuación.

Compuestos

Se representan ejemplos de inhibidores de histona desacetilasa mediante la fórmula (I):



y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptable, profármacos y complejos de los mismos, y mezclas racémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

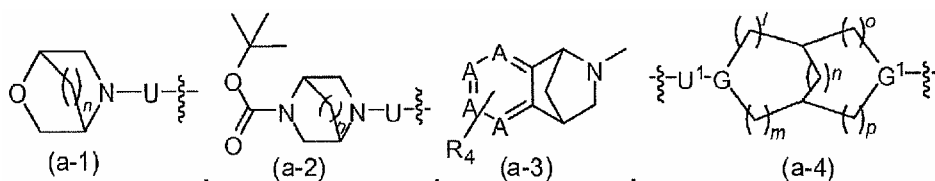
Z se selecciona del grupo que consiste en -N(R¹)OR² y H;

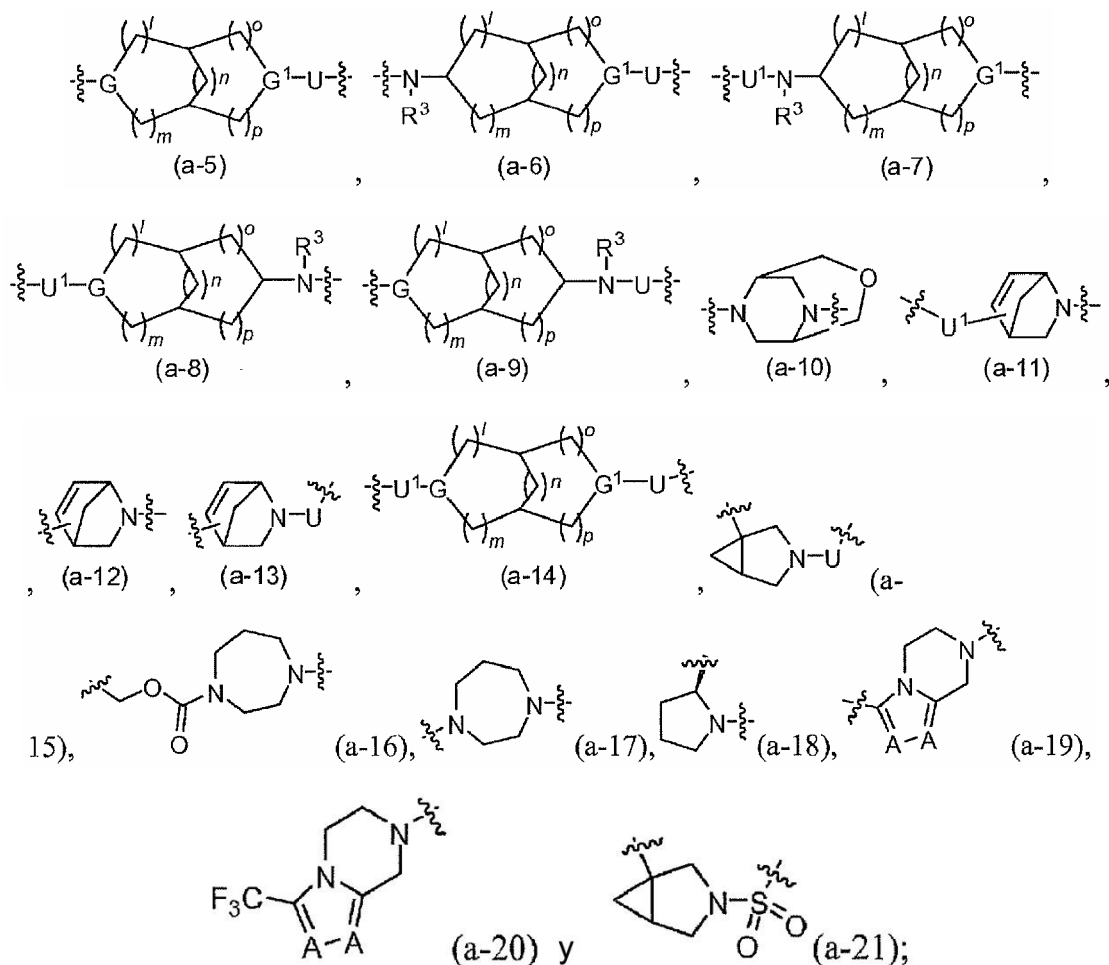
L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y -N(OR²)-;

en la que, cuando L es -N(OR²)-, Z es H; y

en la que, cuando Z es H, L es -N(OR²)-;

J se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, =CH-, -alquilo C_{1-C8}-, -alquilo C_{0-C3}-heteroalquilo C_{1-C8}-alquilo C_{0-C3}-, -alquilo C_{0-C3}-alquenoil C_{2-C8}-alquilo C_{0-C3}-, -alquilo C_{0-C3}-alquinoil C_{2-C8}-alquilo C_{0-C3}-, -alquilo C_{0-C6}-aril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-aril-heteroalquilo C_{2-C6}-, -alquilo C_{0-C3}-heteroalquilo C_{1-C6}-aril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C3}-heteroalquilo C_{1-C6}-heteroaril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-cicloalquilo-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-heterocicloil-alquilo C_{0-C6}-, -heterocicloil C_{4-C6}-aril-alquilo C_{0-C6}-, -heterocicloil C_{4-C6}-aril-heteroalquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-heterocicloil C_{4-C6}-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-heteroaril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo heteroaril C_{0-C6}-heteroalquilo C_{0-C6}-, -heterocicloil C_{4-C6}-heteroaril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-aril-alquinoil C_{2-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-heteroaril-alquinoil C_{2-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-aril-alquinoil C_{2-C6}-alquenoil C_{2-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-aril-alquenoil C_{2-C6}-, -alquilo C_{0-C6}-heteroaril-alquenoil C_{2-C6}-, -alquilo C_{0-C3}-alquenoil C_{2-C6}-aril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C3}-alquinoil C_{2-C6}-aril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C3}-alquinoil C_{2-C6}-heteroaril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilaril C_{0-C6}-aril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilaril C_{0-C6}-heteroaril-alquilo C_{0-C6}-, -alquilo C_{0-C3}-heteroaril-heteroaril-alquilo C_{0-C3}-, -alquilo C_{0-C3}-heteroaril-aril-alquilo C_{0-C3}-, -alquilo C_{0-C3}-aril-heteroaril-alquilo C_{0-C3}-, -alquilo C_{0-C3}-aril-aril-alquilo C_{0-C3}- y -alquilo C_{0-C6}-cicloalquilo C_{3-C6}-alquilo C_{0-C6}-, en los que cada resto alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido, y en la que cuando J es =CH-, Q es un enlace covalente y B está unido a través de un carbono *sp*² a J; Q se selecciona del grupo que consiste en uno de los siguientes opcionalmente sustituido:





o cuando sea posible, un enantiómero (R,R) o (S,S) o una mezcla de enantiómeros de los mismos,

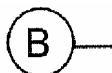
en los que G y G' se seleccionan independientemente de carbono y N; las variables *l*, *m*, *n*, *o* y *p* indican números que se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1, 2 ó 3 siempre que la suma total de *l*, *m*, *n*, *o* y *p* sea 4, 5, 6 ó 7, de manera que el grupo representado por Q comprenda un heterociclo condensado o con puente de 6, 7, 8 ó 9 miembros, respectivamente, y además siempre que cuando G y G' son ambos N entonces la suma total de *l* y *o* no sea cero, y la suma total de *m* y *p* no sea cero, y en los que *n* es un número entero que oscila entre 0 y 3; (preferiblemente, Q comprende un anillo de 7 u 8 miembros; en una realización particular, *n* es cero, de manera que Q comprende un anillo bicíclico condensado);

U se selecciona del grupo que consiste en -alquil C₀-C₈-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₁-C₈-, -alquil C₀-C₈-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-O-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-N(R³)-C(S)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-O-C(S)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-N(R³)-S(O)₂-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-heterociclil-alquil C₀-C₃-, un enlace covalente y -O-alquil C₂-C₄-; y

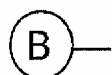
U¹ se selecciona del grupo que consiste en H, -C(R¹)(R²)-, -alquil C₀-C₈-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₁-C₈-, -alquil C₀-C₈-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-, -C(R¹)(R²)-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-, -C(R¹)(R²)-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-O-C(O)-alquil C₀-C₃-, -C(R¹)(R²)-O-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-N(R³)-C(S)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-O-C(S)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-N(R³)-S(O)₂-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₈-heterociclil-alquil C₀-C₃-, un enlace covalente, (R³)(R^{3a})N-alquil C₂-C₄-, -O-alquil C₂-C₄ y R³-O-alquil C₂-C₄;

Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -alquil C₁-C₈-, -alquil C₁-C₈-, -heterociclil C₁-C₈-, =N-O-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-O-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-S(O)₀₋₂-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-O-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-C(O)-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-S(O)₀₋₂-N(R³)-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-C(O)-N(R³)-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-O-C(O)-O-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-C(O)-O-cicloalquil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-(CR³=CR³)₁₋₂-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-(C≡C)₁₋₂-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-C(O)-alquenil-

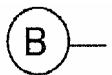
alquil C₀-C₄-, -alquil C₀-C₆-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₄-, -alquil C₀-C₆-SO₂-N(R³)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-SO₂-
 alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-S(O)₂-N(R³)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-S-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-S(O)-alquil
 C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-S(O)₂-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-, =N-O-alquil C₀-C₃-, -
 5 heterociclil-alquil C₀-C₃-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -SO₂-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -C(O)-alquil C₀-C₆-
 heterociclil con puente-alquil C₀-C₃-, -N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -O-C(O)-alquil C₀-C₆-
 heterociclil-alquil C₀-C₃-, -N(R³)-C(S)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -O-C(S)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-
 C₃-, -N(R³)-S(O)₂-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-SO₂-N(R³)-, -alquil C₀-
 C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)- y -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-C(O)-O-, en los que cada resto alquilo,
 10 alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido; en la que



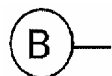
15 se selecciona del grupo que consiste en b-1a a b-1k y b-1 a b-125, y en la que cuando Q se une a



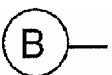
por medio de =N-O-, o =N-O-alquilo C_{0,3}, se une a través de carbono Sola-Penna *et al.*² en



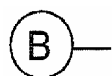
20 y en los que cada resto alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo y alqueno está opcionalmente sustituido; y en la que cuando Q es un enlace covalente y J se une a



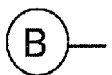
25 por medio de =CH-, entonces se une a través de carbono *sp*² en



30 o cuando



35 se selecciona del grupo que consiste en b-1 a b-121 y se une a Q por medio de un N en



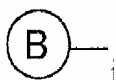
40 entonces Q se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -C(O)-alquil C₁-C₃-O-, -alquil C₁-C₈-, -alquil
 C₂-C₆-N(R³)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-C(O)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-O-
 alquil C₀-C₃-, -alquil C₁-C₆-(CR³=CR³)_{1,2}-alquil C₀-C₆-, -alquil C₁-C₆-(C≡C)_{1,2}-alquil C₀-C₆-, -alquil C₂-C₆-N(R³)-C(O)-
 45 alquilo C₀-C₃-, -alquil C₂-C₆-N(R³)-C(O)-alqueno-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₄-, -C(O)-O-alquilo
 C₀-C₄-, -alquil C₀-C₆-S(O)₂-N(R³)-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₂-C₆-N(R³)-S(O)₂-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₂-C₃-N(R³)-S(O)₂-
 N(R³)-alquil C₀-C₃-, -alquil C₂-C₆-S-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₂-C₆-S(O)-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-S(O)₂-alquilo C₀-C₃-,
 -alquil C₂-C₆-N(R³)-C(O)-N(R³)-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₂-C₃-C=N-O-alquilo C₀-C₃-, -SO₂-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil
 C₀-C₃-, -C(O)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₂-C₄-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-,
 -alquil C₂-C₄-O-C(O)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₂-C₄-N(R³)-C(S)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil
 50 C₀-C₃-, -alquil C₂-C₄-O-C(S)-alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-, -alquil C₂-C₄-N(R³)-S(O)₂-alquil C₀-C₆-heterociclil-
 alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-S(O)₂-N(R³)-, -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)- y
 -alquil C₀-C₆-heterociclil-alquil C₀-C₃-C(O)-O-, en los que cada resto alquilo, heterociclilo y alqueno está
 opcionalmente sustituido, y en los que el resto heterociclilo tiene opcionalmente un puente con -(CH₂)₀₋₃;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo y un grupo protector;

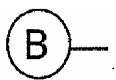
5 cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo, alquil C₀-C₃-heterociclilo, alquil C₁-C₃-alqueno C₂-C₆, alquil C₁-C₃-alquino C₂-C₃, -alquil C₂-C₄-OR¹, -alquil C₂-C₄-NR^{3b}R^{3c}, -alquil C₂-C₄-NR¹R², heteroalquilo, alquil C₀-C₆-heteroarilo, C(O)CF₃, -C(O)-NH₂, -C(O)-NR^{3b}R^{3c}, -C(O)-NR¹R², -C(O)-OR¹, -S(O)₂-NR¹R², -S(O)₂-R¹, -C(O)-R¹, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₀-C₃-cicloalquilo C₃-C₇, -alquil C₁-C₆-arilo, arilo, alquil C₀-C₃-heteroarilo y heteroarilo, en los que cada resto alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente:

15 cada R^{3a} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo, heterociclilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₃, alquil C₂-C₄-OR¹, heteroalquilo, heteroarilo, alquil C₀-C₆-heteroarilo, C(O)CF₃, -C(O)-NH₂, -cicloalquilo C₃-C₆, -alquil-cicloalquilo C₃-C₆, -alquil C₁-C₆-arilo, arilo, alquilheteroarilo y heteroarilo, enlace covalente, en los que cada resto alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido; en los que R³ y R^{3a}, junto con el átomo al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico, en los que el resto heterociclilo está opcionalmente sustituido;

20 en los que R^{3b} y R^{3c}, junto con el átomo al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico, en los que el resto heterociclilo está opcionalmente sustituido; siempre que



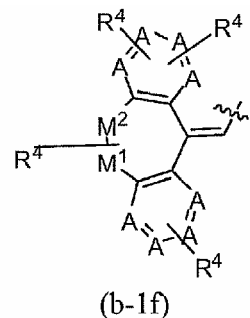
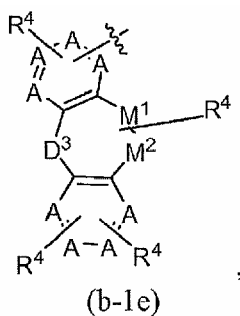
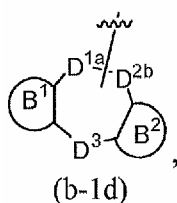
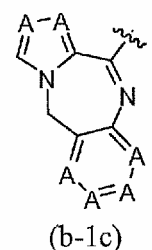
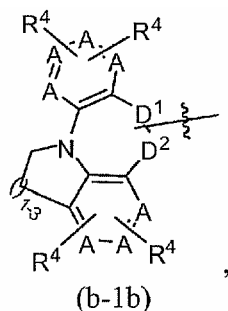
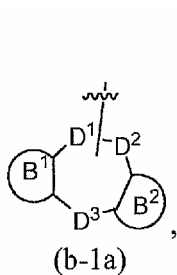
25 esté ausente cuando Q es la estructura (a-1), (a-2), (a-3), (a-20) o cuando U¹ es H, N(R³)(R^{3a})-alquil C₂-C₄ o R³-O-alquil C₂-C₄;



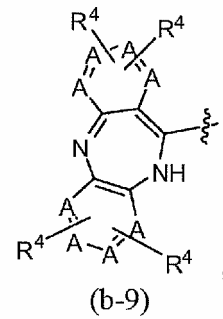
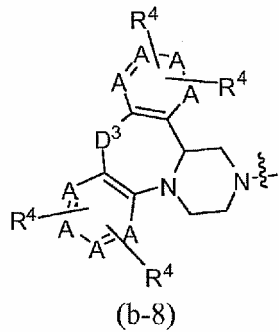
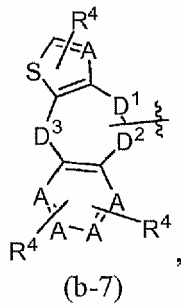
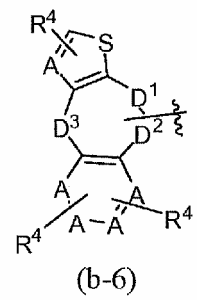
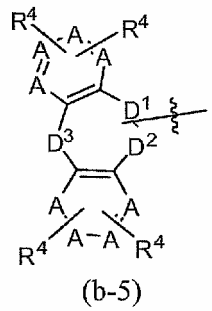
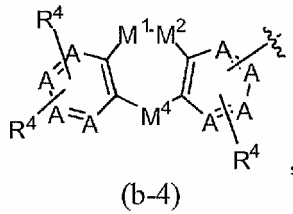
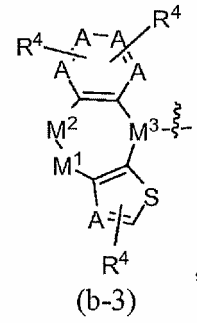
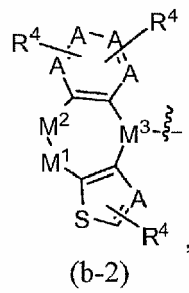
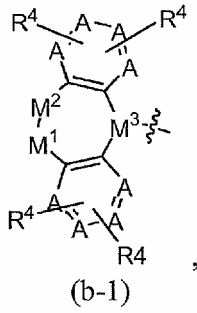
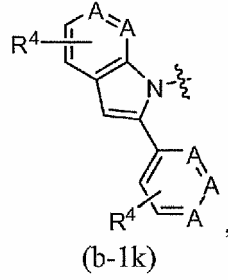
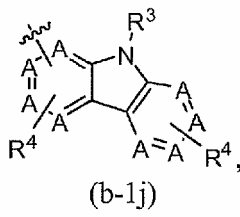
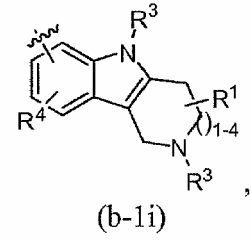
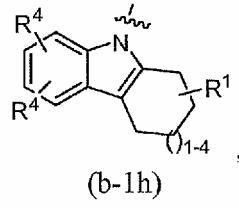
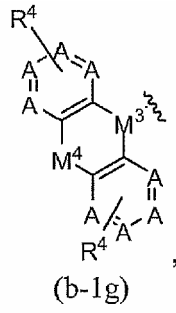
30 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, aril-alquil-, heteroarilo, heteroaril-alquil-, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclil-alquilo, cicloalquil-alquilo, alquilo C₁-C₁₀, (aril)₂-CH-alquil C₀-C₆-, (aril)(heteroaril)CH-alquil C₀-C₆- y (heteroaril)₂CH-alquil C₀-C₆-, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

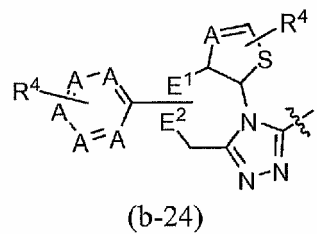
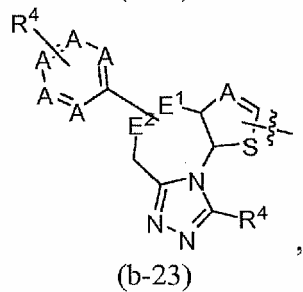
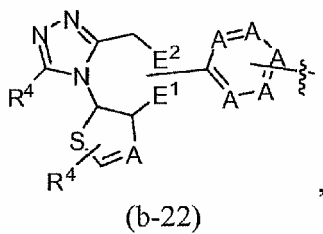
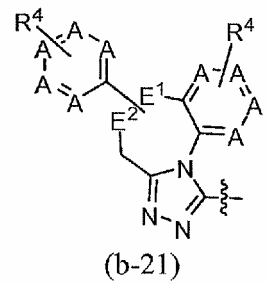
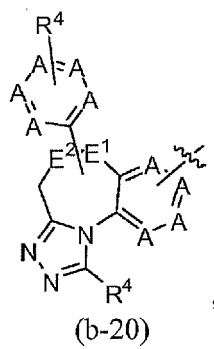
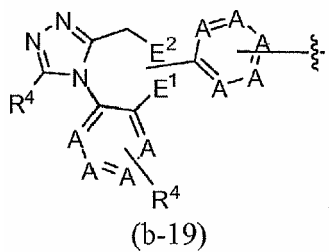
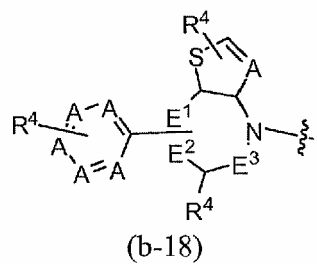
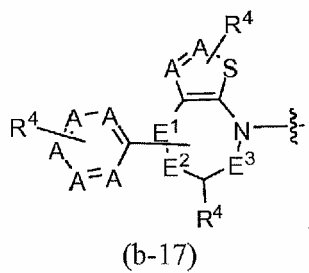
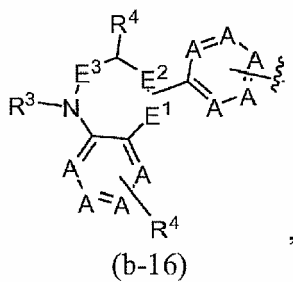
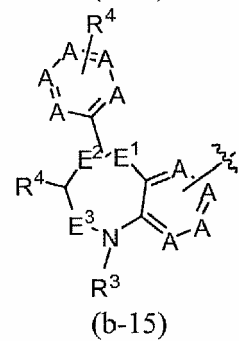
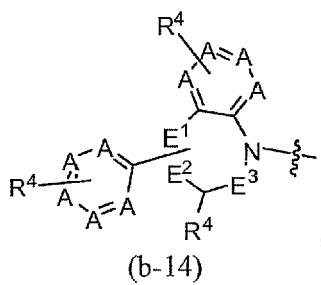
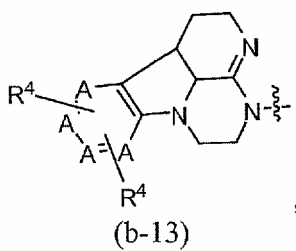
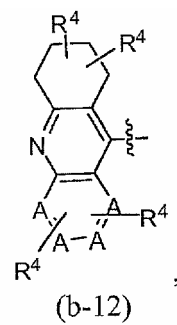
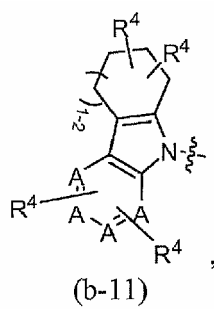
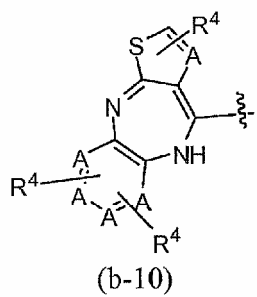


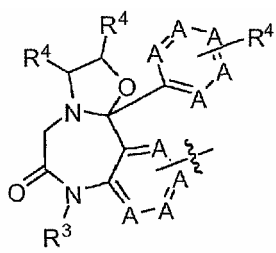
35 es un radical seleccionado del grupo que consiste en



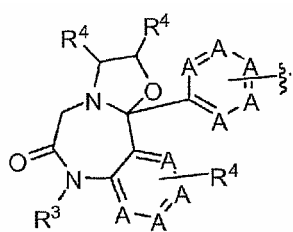
40



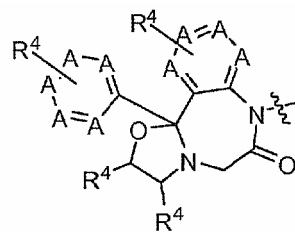




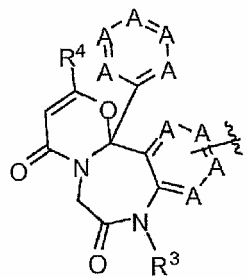
(b-25)



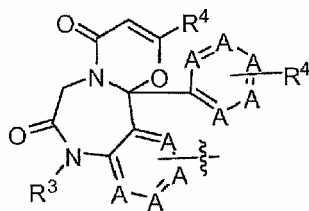
(b-26)



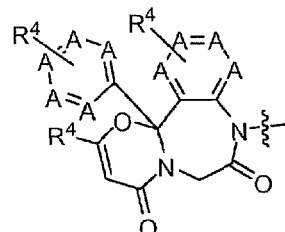
(b-27)



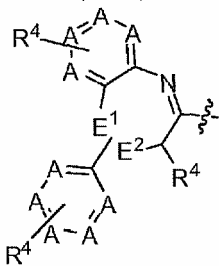
(b-28)



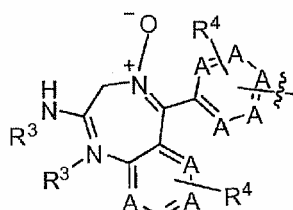
(b-29)



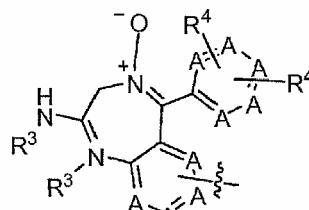
(b-30)



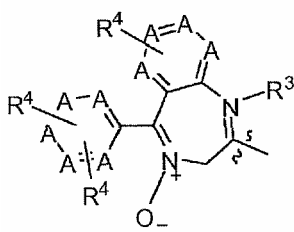
(b-31)



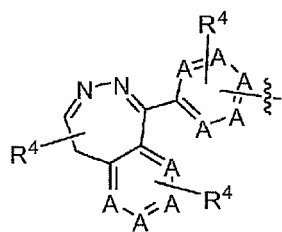
(b-32)



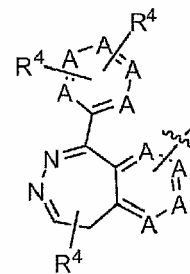
(b-33)



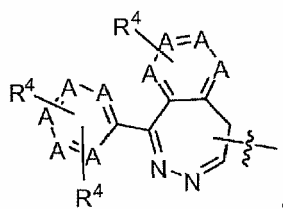
(b-34)



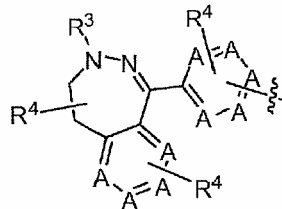
(b-35)



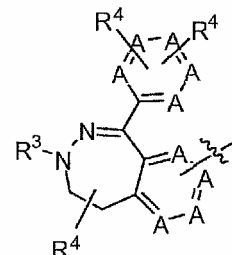
(b-36)



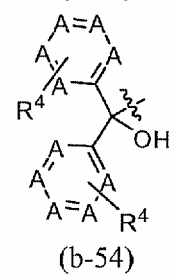
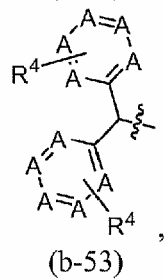
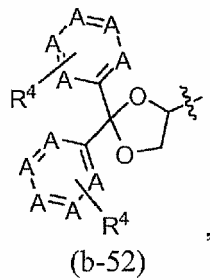
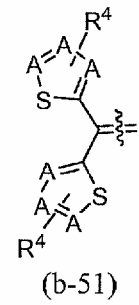
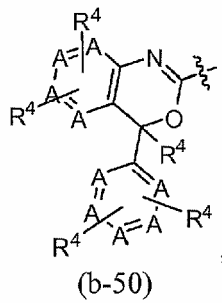
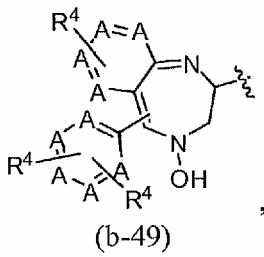
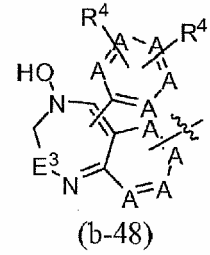
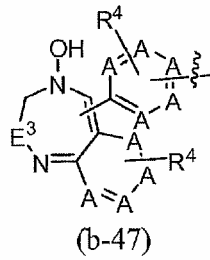
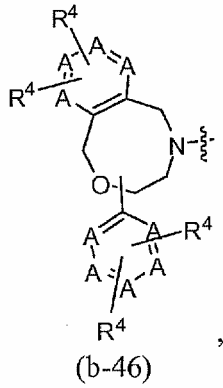
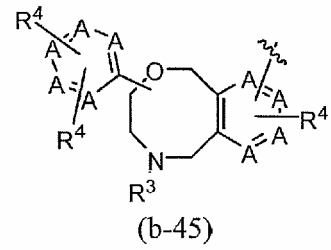
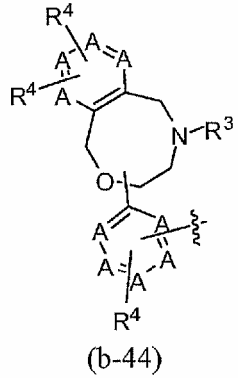
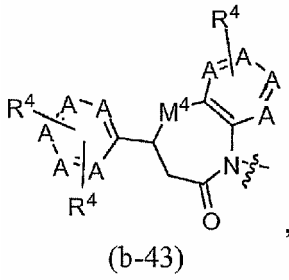
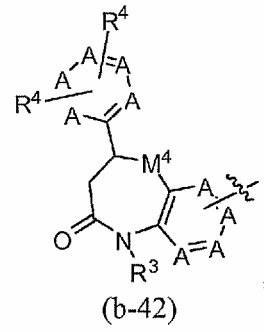
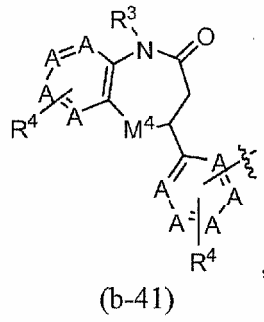
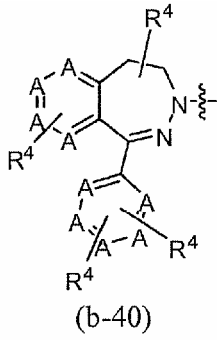
(b-37)

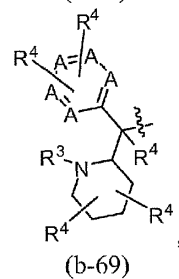
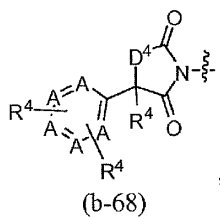
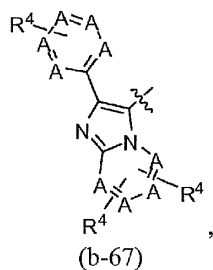
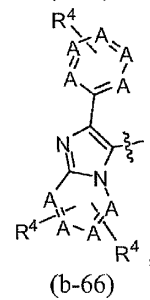
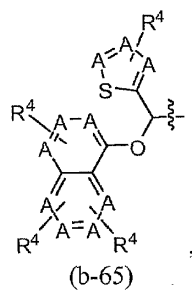
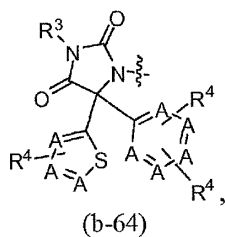
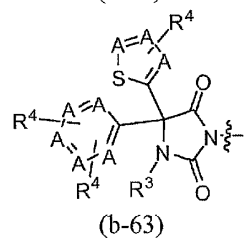
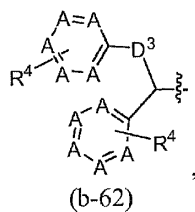
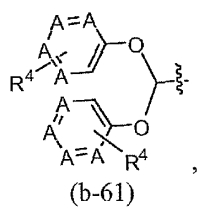
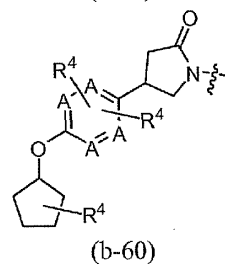
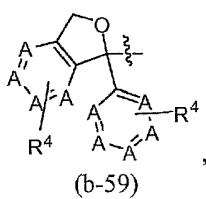
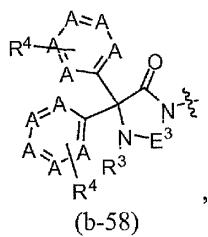
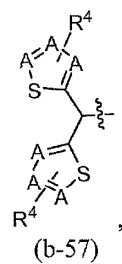
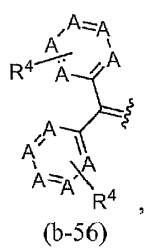
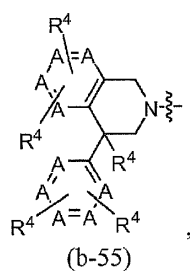


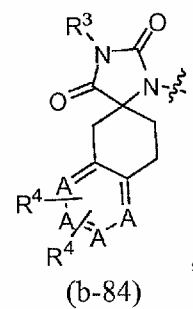
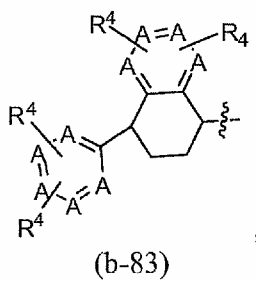
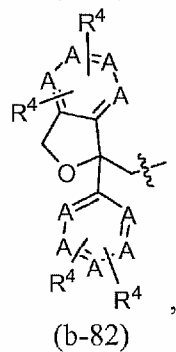
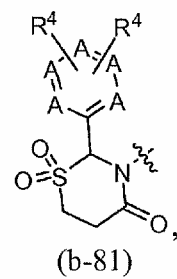
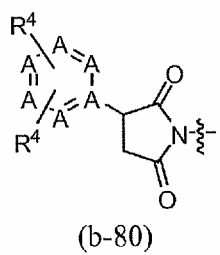
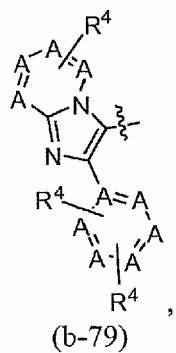
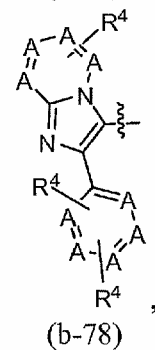
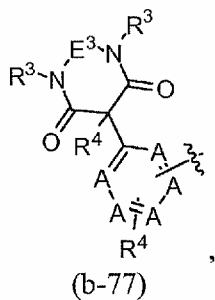
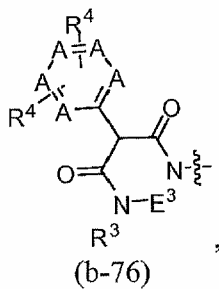
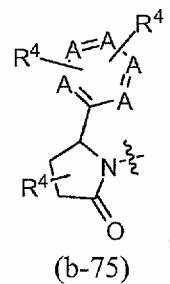
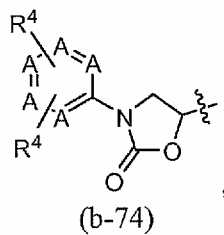
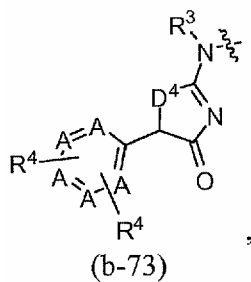
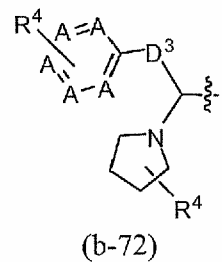
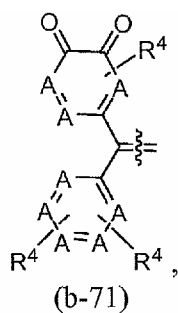
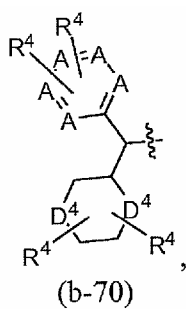
(b-38)

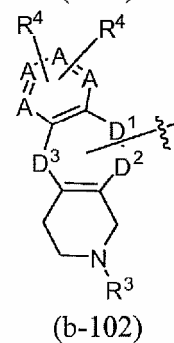
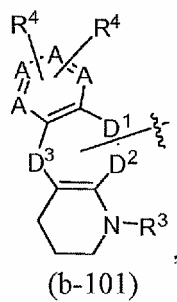
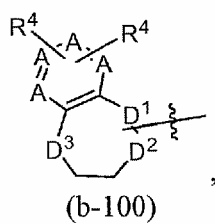
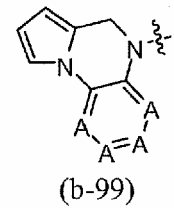
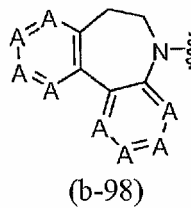
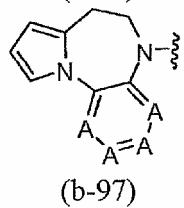
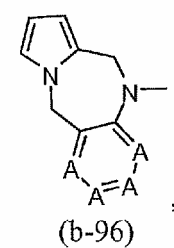
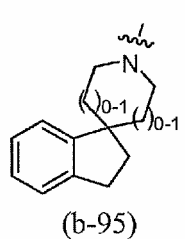
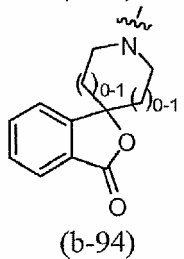
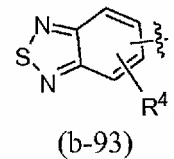
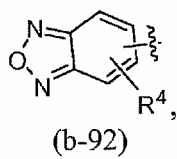
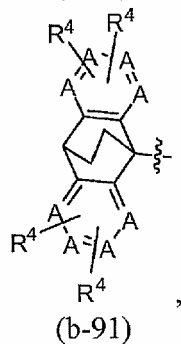
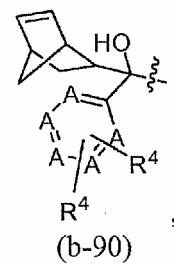
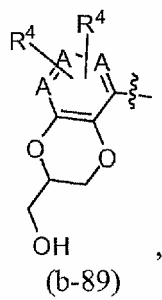
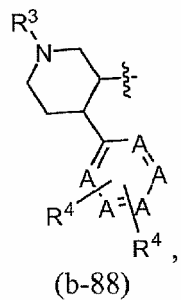
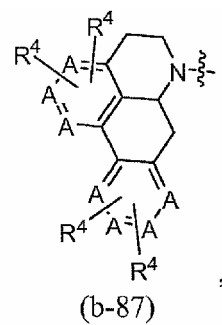
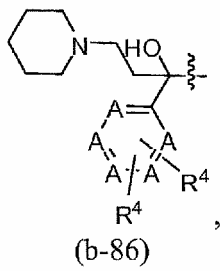
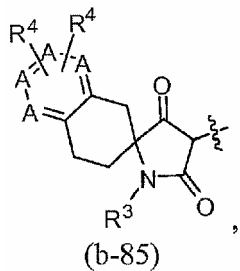


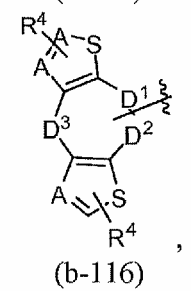
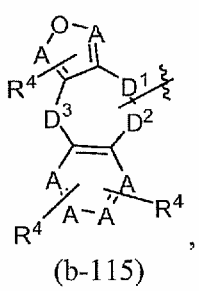
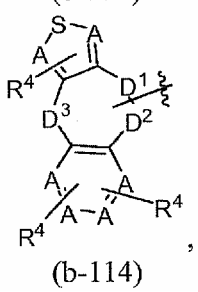
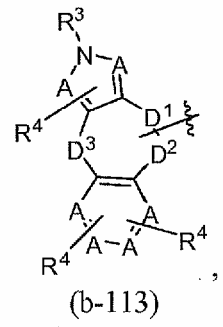
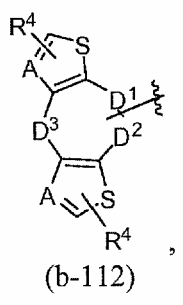
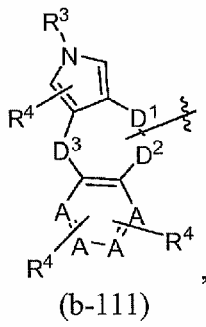
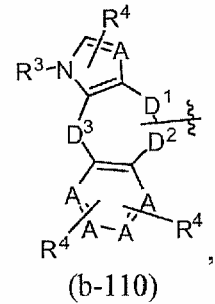
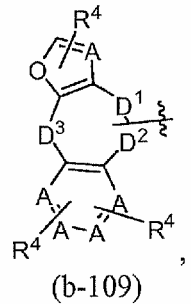
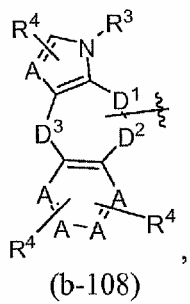
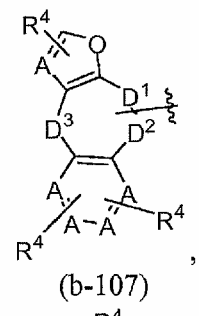
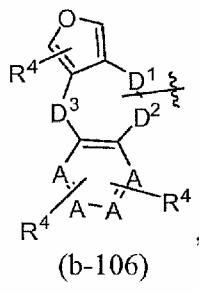
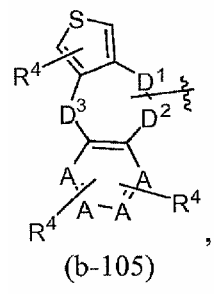
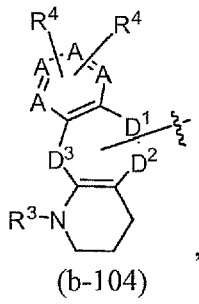
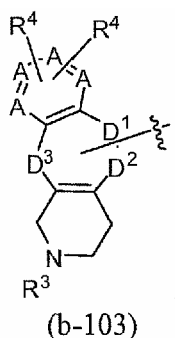
(b-39)

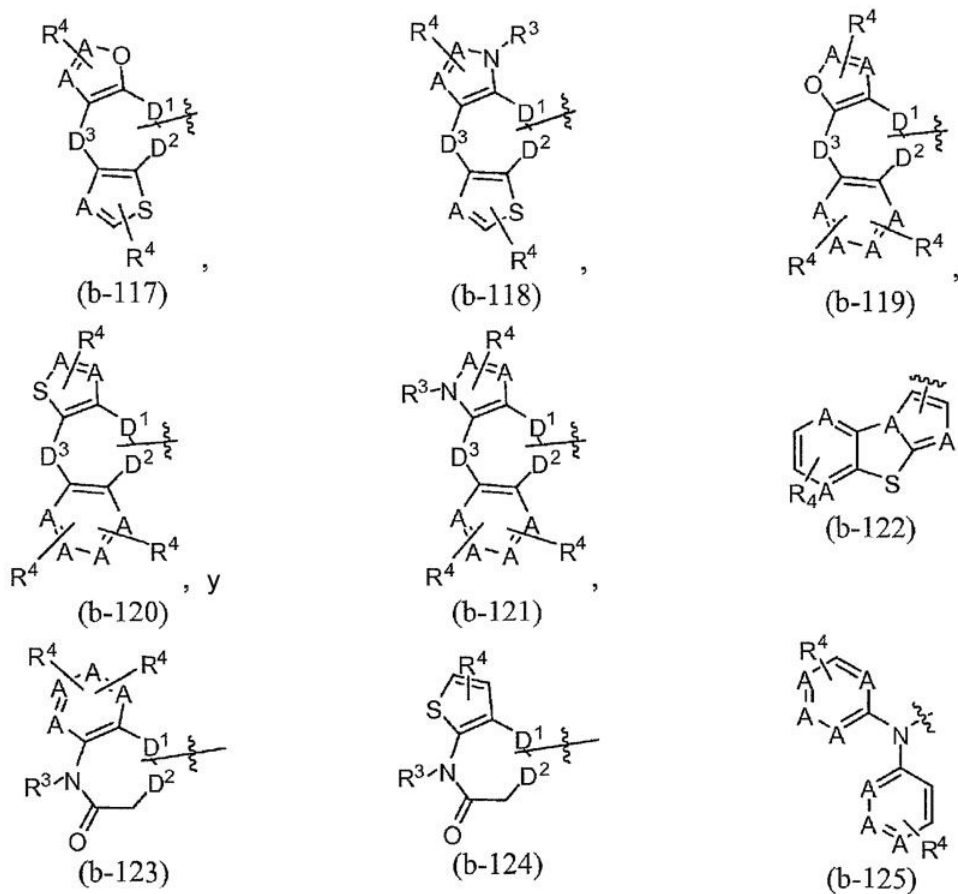










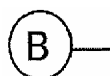


en los que



se seleccionan independientemente de fenilo, un heterociclilo y heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente;

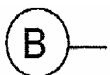
10 siempre que cuando



se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, aril-alquil-, heteroarilo, heteroaril-alquil-, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclil-alquilo, cicloalquil-alquilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, (aril) $_2$ -CH-alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$ -, (aril)(heteroaril)CH-alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$ - y (heteroaril) $_2$ CH-alquil $\text{C}_0\text{-C}_6$ -, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, entonces Q se selecciona del grupo que consiste en a-3, a-4, a-5, a-6, a-7, a-8, a-9, a-10, a-11, a-12, a-13 y a-14,

en los que

20 cada A se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, -N-óxido, -CH= y -C(R⁴)=, en los que no más de dos A por anillo de 5 ó 6 miembros son N en un grupo

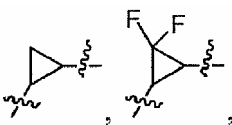


y en los que no más de un A es -N-óxido;

el grupo $\text{M}^1\text{-M}^2$ se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente, -N(R³)CH₂-, -CH₂N(R³)-, -S(O)₀₋₂-CH₂-,

-CH₂S(O)₀₋₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -C(O)N(R³)-, -C(O)-O-, -C(O)-CH₂-, -CH(OH)-CH₂-, -CH(F)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -CH₂-CH(OH)-, -CH₂-CH(F)-, -N(R³)-C(O)-, -SO₂N(R³)-, -N(R³)SO₂-, -CH(R⁴)CH₂-, -CH₂CH(R⁴)-, -N=C(R⁴)-, -C(R⁴)=N-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH(R³)-CH(R³)-, -C(R³)=C(R³)-, -C(R⁴)=C(R⁴)-, -CF=CH-, -CH=CF-

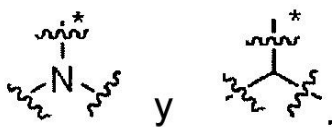
5



-CH₂-, -C(R³)(R^{3a})-, -S(O)₀₋₂-, -N(R³)-, o está ausente;

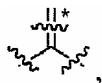
10

M³ se selecciona del grupo que consiste en



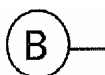
o M³ es

15

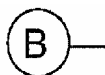


en el que Q se une a

20



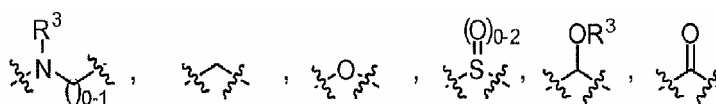
por medio de =N-O-, o =N-O-alquilo C₀₋₃-, o J se une a



25 por medio de =CH-, en el que * representa el punto de unión a Q;

M⁴ se selecciona del grupo que consiste en

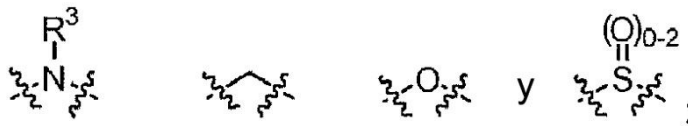
30



y enlace covalente;

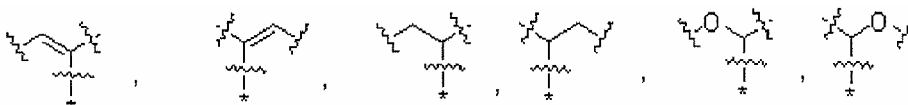
en los que, cuando M¹-M² es un enlace covalente, M⁴ se selecciona del grupo que consiste en

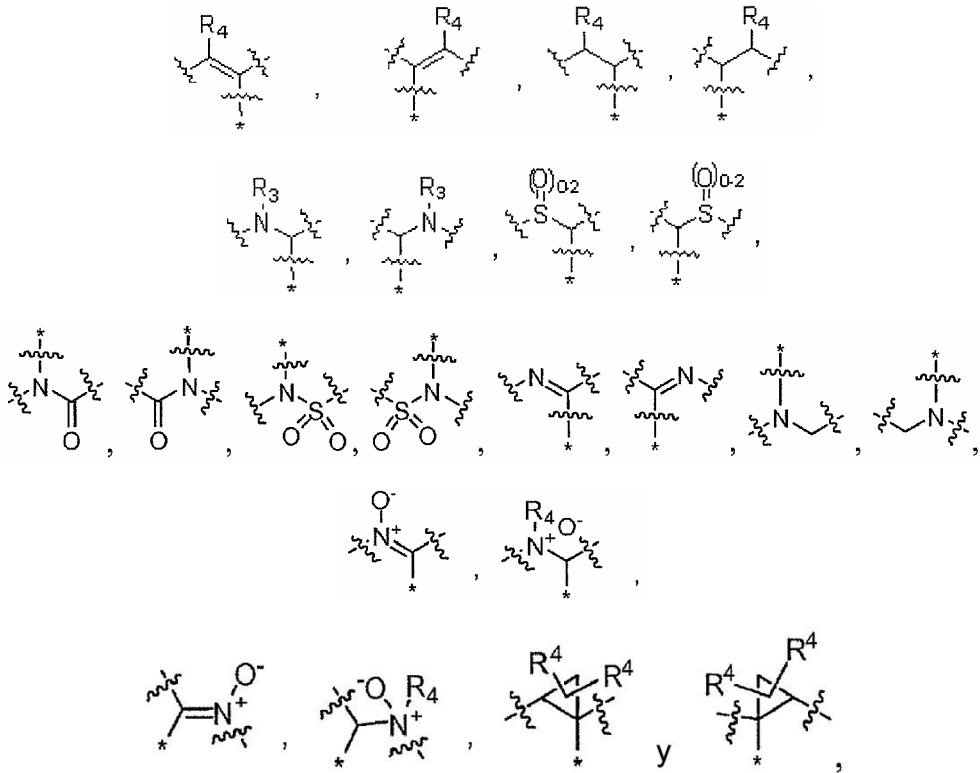
35



los grupos D¹-D² y D^{1a}-D^{2a} se seleccionan del grupo que consiste en

40

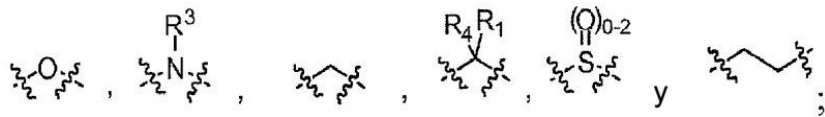




5

10 en los que, * representa el punto de unión a Q;

D³ se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente,



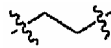
15

en los que el



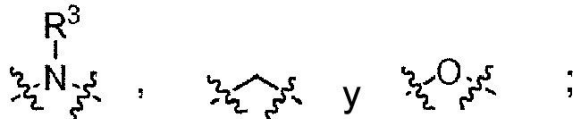
20

y



25 están opcionalmente sustituidos;

D⁴ se selecciona del grupo que consiste en



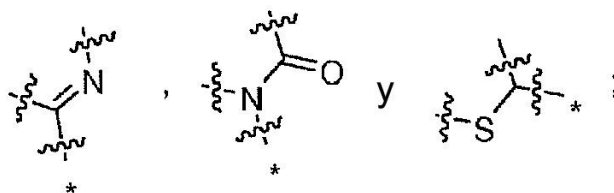
30

en los que el



35 está opcionalmente sustituido;

el grupo E¹-E² se selecciona del grupo que consiste en

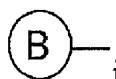


en los que * representa el punto de unión a Q;

5 y E³ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -CH₂-, -C(OH)₂- y -C-N(R³)-; y

R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquil C₁-C₆-R³, -alquil C₀-C₆-OR³, -alquil C₀-C₆-OR¹, -alquil C₀-C₆-C(O)-OR³, -alquil C₀-C₆-C(O)NR³R^{3a}, -CH=CH-C(O)-OR³, -CH=CH-C(O)-N(R³)(R^{3a}), -N(R³)-C(O)-CF₃, -N(R³)-alquil C₂-C₆-N(R³)(R^{3a}), -alquil C₀-C₆-N(R³)(R^{3a}),
 10 -N(R³)-C(O)-alquil C₁-C₆-R³, -N(R³)-S(O)₂-alquil C₁-C₆-R³, -S(O)₂-N(R³)R^{3a}, -O-alquil C₂-C₆-N(R³)(R^{3a}), -O-alquil C₂-C₆-OR¹, -S-R³, -S(O)-alquil C₁-C₆-R³, -S(O)₂-alquil C₁-C₆-R³, cicloalquilo C₃-C₆, heterociclilo, heterocicli C₄-C₇-R³,
 -O-alquil C₂-C₄-heterociclilo, -O-heterocicli C(O)-OR³, -O-alquil C₀-C₄-arilo, -O-alquil C₀-C₄-heteroarilo, -O-C(O)-NR³-
 alquil C₀-C₄-arilo, -O-C(O)-NR³-alquil C₀-C₄-heteroarilo, -O-alquil C₀-C₄-heterocicliarilo, -O-alquil C₀-C₄-heterocicli-
 heteroarilo, -N(R³)-alquil C₂-C₄-heterocicli, -N(R³)C(O)N(R³)-alquil C₀-C₄-heterocicli-R³, -alquil C₀-C₄-OC(O)-R³,
 15 -alquil C₀-C₄-N(R³)C(O)-O-R³, -alquil C₀-C₄-heterocicli C(O)-O-R³, -N(R³)-alquil C₂-C₄-heterocicli, F, Cl, Br, I, NO₂,
 -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -SCF₃, -SF₅, -SO₃H, -CN, -alquilarilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -alquil C₁-C₆-
 heteroarilo, en los que cada resto alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo del R⁴
 mencionado anteriormente está opcionalmente sustituido;

20 o



se selecciona del grupo que consiste en las estructuras b-1a a b-1k y (b-1) a (b-125) y Q-J-L tomados juntos se
 25 selecciona del grupo que consiste en -alquil C₃-C₈-, -C(O)-alquil C₃-C₈-, -alquil C₀-C₃-O-alquil C₃-C₈-, -alquil C₀-C₃-
 alqueno C₁-C₄-alquil C₀-C₃-, =N-O-alquil C₁-C₈-, =N-O-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, =N-O-alquil C₀-C₃-aril-alqueno
 C₀-C₃-, =N-O-alquil C₀-C₃-aril-alquino C₀-C₃-, =N-O-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquil C₀-C₂-, =N-O-alquil C₀-C₃-heteroaril-
 alqueno C₀-C₃-, =N-O-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquino C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-aril-alqueno
 30 C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-aril-alquino C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-heteroaril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-heteroaril-alqueno C₁-C₃-,
 -alquil C₀-C₃-heteroaril-alquino C₁-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil
 C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-aril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-
 heteroaril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-alquil C₀-C₃-
 heteroaril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-alquil C₀-
 35 C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-
 aril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-aril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-
 aril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-alquil C₀-
 C₃-heteroaril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-
 alquil C₀-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-N(R³)-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-
 40 N(R³)-C(O)-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-
 C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-
 C₄-, -alquil C₀-C₃-O-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-
 C₄-, -alquil C₀-C₃-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-
 aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-O-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-heterocicli-alquil
 C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-
 45 heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₀-C₃-O-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil
 C₀-C₃-heterocicli-alquil C₀-C₃-heteroaril-alqueno C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquilo
 C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-heterocicli-alquil C₀-C₃-heteroaril-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-O-C(O)-heterocicli-
 alquil C₀-C₃-heteroaril-alquilo C₀-C₃-, -alquil C₀-C₃-heterocicli-alquil C₀-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-
 C(O)-heterocicli-alquil C₁-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-N(R³)-C(O)-heterocicli-alquil C₁-C₃-heteroaril-
 50 alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-O-C(O)-heterocicli-alquil C₁-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-heterocicli-alquil
 C₁-C₃-heteroaril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-C(O)-heterocicli-alquil C₁-C₃-heteroaril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-
 N(R³)-C(O)-heterocicli-alquil C₁-C₃-heteroaril-alquino C₂-C₃-, -alquil C₀-C₃-O-C(O)-heterocicli-alquil C₁-C₃-heteroaril-
 alquino C₂-C₃-, -alquil C₂-C₄-O-C₀-C₃-alquilaril-, -alquil C₂-C₄-O-alquil C₀-C₃-aril-alquil C₀-C₃-, -alquil C₂-C₄-O-alquil
 C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₂-C₄-O-alquil C₀-C₃-aril-alqueno C₂-C₄-, -alquil C₂-C₄-O-alquil C₀-C₃-heteroaril-
 55 alquilo C₀-C₃-, -alquil C₂-C₄-O-alquil C₁-C₃-heteroaril-alqueno C₂-C₃-, -alquil C₂-C₄-O-alquil C₁-C₃-heteroaril-alquino C₂-
 C₃-, -alquil C₀-C₆-U-heterocicli con puente-heteroaril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-heterocicli con puente-N(R³)-
 heteroaril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-N(R³)-heterocicli con puente-heteroaril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-
 heterocicli con puente-aril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-heterocicli con puente-N(R³)-aril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-

U-N(R³)-heterociclil con puente-aril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-heterociclil con puente-aril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-heterociclil con puente-N(R³)-aril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-UN(R³)-heterociclil con puente-aril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-heterociclil con puente-heteroaril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-heterociclil con puente-N(R³)-heteroaril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-U-N(R³)-heterociclil con puente-heteroaril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-U-heteroaril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-heterociclil con puente-U-heteroaril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-N(R³)-U-heteroaril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-U-aril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-heterociclil con puente-U-aril-alquil C₀-C₆-, -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-U-aril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-heterociclil con puente-U-aril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-N(R³)-U-aril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-U-heteroaril-alqueniil C₂-C₆-, -alquil C₀-C₆-N(R³)-heterociclil con puente-U-heteroaril-alqueniil C₂-C₆- y -alquil C₀-C₆-heterociclil con puente-N(R³)-U-heteroaril-alqueniil C₂-C₆-,

en los que cada resto alquilo, alqueniilo, arilo, alquiniilo, heteroarilo y heterocicliilo está opcionalmente sustituido; y en los que el puente es metileno o propileno;

siempre que la fórmula (I) excluya los compuestos en los que

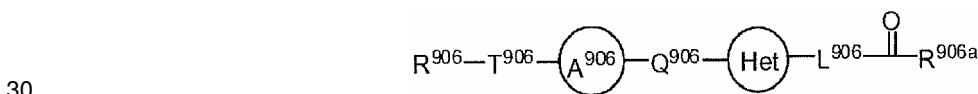
-Q-J-L-C(O)Z es -alquil C₁-C₁₃-N(R³)-alquil C₀-C₆-aril-alqueniil C₂-C(O)NHOH opcionalmente sustituido; y



se selecciona del grupo que consiste en policiclos aromáticos, policiclos no aromáticos, policiclos de arilo y distintos de arilo mixtos, poliheteroarilo, poliheterociclos no aromáticos y poliheterociclos de arilo y distintos de arilo mixtos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

25 y

siempre que la fórmula (I) excluya compuestos de fórmula (A)



en la que R⁹⁰⁶ se selecciona del grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

35 T⁹⁰⁶ se selecciona del grupo que consiste en -alquil C₀₋₆-S(O)₂-alquil C₀₋₆-, -alquil C₀₋₆-C(O)-alquil C₀₋₆- y alquilo C₁₋₃, en la que T⁹⁰⁶ está sustituido en el átomo de carbono unido a R⁹⁰⁶ con un resto seleccionado del grupo que consiste en; arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo;

A⁹⁰⁶ es un heterociclo sin puente opcionalmente sustituido;

40 Q⁹⁰⁶ es un enlace;

Het es un anillo de arilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

45 L⁹⁰⁶ es un enlace o -alquil C₁₋₄-; y

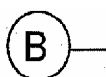
R^{906a} es -N(R^{906b})OH, en el que R^{906b} se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente sustituido y arilo opcionalmente sustituido;

50 y

siempre que la fórmula (I) excluya los compuestos en los que -Q-J-L-C(O)Z es -alquil C₀-C₄-X-alquil C₁-C₄-fenil-alqueniil C₂-C(O)NHOH opcionalmente sustituido;



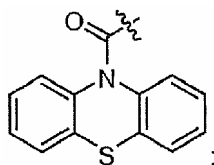
es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros condensado con un anillo de carbono u otro anillo heterocíclico,



5 que está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de fenilo, otro grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros y un grupo heterocíclico, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, un grupo bencilo o un grupo piridilmetilo; y

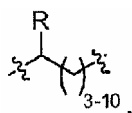
X es un resto que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en -C(O)N(R^{A1})-, -O-C(O)-N(R^{A1})-, -SO₂-, -N(R^{A2})SO₂-, en los que R^{A1} y R^{A2} son independientemente -H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; y

10 siempre que la fórmula (I) excluya compuestos en los que B-Q- es



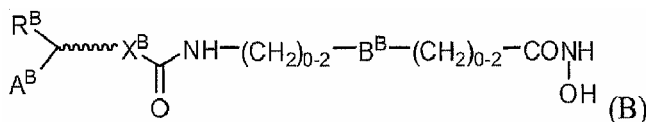
y

15 -J-L- es



20 en el que R está unido directamente o unido a través de un grupo de unión, y se selecciona del grupo que consiste en grupo arilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo, cicloalquilamino, nafta, piridinamino, piperidino, 9-purina-6-amina, grupo tiazolamino, hidroxilo, alquenilo, alquiloxilo, ariloxilo, arilalquiloxilo, piridina y alquilo ramificado o no ramificado, en el que el grupo de unión se selecciona del grupo que consiste en un resto amida, -O-, -S-, -NH-y -CH₂-; y

25 siempre que la fórmula (I) excluya compuestos de fórmula (B)



30 en la que

R^B es H o fenilo;

35 A^B es un residuo bi o tricíclico parcial o totalmente insaturado opcionalmente, y que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, S y O, y opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcanoiloxilo, amino primario, secundario o terciario, aminoalquilo C₁₋₄, mono- o dialquil (C₁₋₄) -aminoalquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ y trialquil (C₁₋₄)amonio-alquilo C₁₋₄;



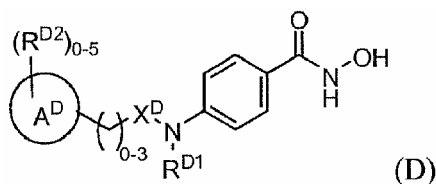
40 es una cadena de 1 a 5 átomos de carbono que contiene opcionalmente un doble enlace o un grupo NR, en el que R es H o alquilo C₁₋₄;

45 X^B está ausente, es un átomo de oxígeno o un grupo NR, en el que R es H o alquilo C₁₋₄; y

B^B es un anillo de fenileno o ciclohexileno;

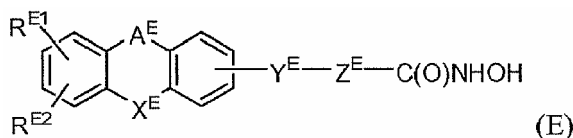
y

50 siempre que la fórmula (I) excluya compuestos de fórmula (D)



en la que

- 5 A^D se selecciona del grupo que consiste en un heterociclilo no aromático o aromático de 4 a 10 miembros;
- X^D es C=O o S(O)₂;
- 10 R^{D1} es H o alquilo C₁-C₆;
- R^{D2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, (C=O)-NH₂, alquil C₁-C₆-arilo y heterociclilo, cuando A^D es un heterociclo no aromático, en el que dichos restos alquilo y arilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R^b; o
- 15 R^{D2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en OH, NO₂, (C=O)₀₋₁-O₀₋₁-alquilo C₁-C₆, CN, (C=O)₀₋₁-O₀₋₁-cicloalquilo C₃-C₁₀, halógeno, (C=O)₀₋₁-N(R^a)₂, CF₃, NH-S(O)₀₋₂-R^a, (C=O)₀₋₁-O₀₋₁-heterociclilo, (C=O)₀₋₁-O₀₋₁-arilo, S(O)₀₋₂-R^a, NH(C=O)R^a, alquil C₁-C₆-arilo y heterociclilo, cuando A^D es un heterociclilo aromático, en el que dicho alquilo, cicloalquilo, arilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres R^b;
- 20 R^a es independientemente H o alquilo C₁-C₆; y
- R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en oxo, NO₂, N(R^a)₂, OH, CN, halógeno, CF₃ y alquilo C₁-C₆; y
- 25 siempre que la fórmula (I) excluya compuestos de fórmula (E)



en la que

- 30 A^E se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-O-, -CH₂-S-, -CH₂-CH₂- y -NH-CO-;
- X^E se selecciona del grupo que consiste en -N(R^{E3})-, =C(O) y -CH(OH)-;
- 35 Y^E se selecciona del grupo que consiste en O, S y -N(R^{E4})-;
- Z^E se selecciona del grupo que consiste en un alquilenos C₄-C₈ de cadena lineal, en el que un grupo CH₂ puede reemplazarse por un átomo de oxígeno o uno de azufre, o en el que 2 átomos de carbono forman un doble enlace C=C, y que está o bien no sustituido o bien sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₄ y halógeno;
- 40 R^{E1} y R^{E2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, benciloxilo, alcilendioxilo C₁-C₃, nitro, amino, alquil C₁-C₄-amino, di[alquil (C₁-C₄)]-amino y alcanoil C₁-C₄-amino; y
- 45 R^{E3} y R^{E4} se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁-C₄; y
- siempre que la fórmula (I) excluya compuestos de fórmula (F)

- 50 A^F -Q^{1F}-J^F-Q^{2F}-C(O)-NH-OH (F)

en la que

- 55 A^F es un grupo arilo C₅-C₂₀ o un grupo heteroarilo de 5-20 miembros, teniendo cada uno un anillo o dos o más anillos condensados, en los que al menos un anillo es aromático, estando dichos grupos arilo y heteroarilo opcionalmente sustituidos;

Q^{1F} es un grupo de unión que tiene una longitud de estructura principal de al menos 2 átomos de carbono, estando el grupo de unión opcionalmente sustituido;

5 J^F es $-N(R^F)-C(O)-$ o $-C(O)-N(R^F)-$;

Q^{2F} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} , arilo C_5-C_{20} , heteroarilo de 5 a 20 miembros, aril C_5-C_{20} -alquilo C_1-C_{10} , heteroaril-alquilo C_1-C_{10} de 5 a 20 miembros, alquil C_1-C_{10} -arilo C_5-C_{20} y alquil C_1-C_{10} -heteroarilo de 5 a 20 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y

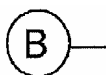
10 R^F se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_7 , heterociclilo C_3-C_{20} y arilo C_5-C_{20} , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y

siempre que la fórmula (I) excluya compuestos en los que

15 Z es $-N(R^1)(OR^2)$;

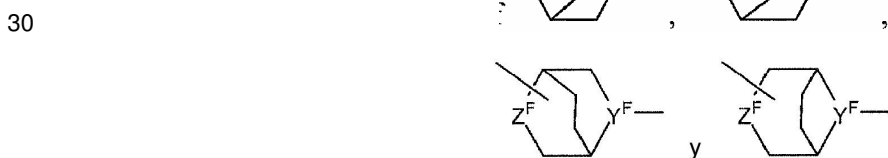
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , arilo y heteroarilo;

20 L es un enlace; y

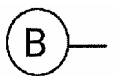


25 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, arilo, aril-alquil-, heteroarilo, heteroaril-alquil-, heterociclilo, cicloalquilo, heterociclil-alquilo, cicloalquil-alquilo, alquilo C_1-C_{10} , $(aril)_2CH$ -alquil C_0-C_6 -, $(aril)(heteroaril)CH$ -alquil C_0-C_6 - y $(heteroaril)_2CH$ -alquil C_0-C_6 -, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y

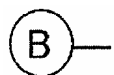
Q comprende un anillo seleccionado del grupo que consiste en



35 en los que Y^F es nitrógeno o $-CH<$, y Z^F es oxígeno, NH o $-CH_2-$ si Z^F no está unido a

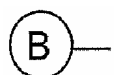


o Z^F es nitrógeno o $-CH<$ si Z^F está unido a



40 a través de un enlace covalente o un grupo radical seleccionado del grupo que consiste en H, $-C(R^1)(R^2)-$, -alquil C_0-C_8 - $C(O)$ -alquil C_0-C_3 -, -alquil C_1-C_8 -, -alquil $C_0-C_8-N(R^3)-C(O)$ -alquil C_0-C_3 -, $-C(R^1)(R^2)-N(R^3)-C(O)$ -alquil C_0-C_3 -, $-C(R^1)(R^2)-C(O)$ -alquil C_0-C_3 -, -alquil $C_0-C_8-O-C(O)$ -alquil C_0-C_3 -, $-C(R^1)(R^2)-O-C(O)$ -alquil C_0-C_3 -, -alquil $C_0-C_8-N(R^3)-C(S)$ -alquil C_0-C_3 -, -alquil $C_0-C_8-O-C(S)$ -alquil C_0-C_3 -, -alquil $C_0-C_8-N(R^3)-S(O)_2$ -alquil C_0-C_3 -, -alquil C_0-C_8 -heterociclil-alquil C_0-C_3 -, un enlace covalente, $(R^3)(R^{3a})N$ -alquil C_2-C_4 -, $-O$ -alquil C_2-C_4 - y R^3-O -alquil C_2-C_4 -;

o



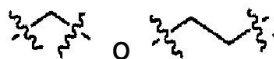
50 se selecciona del grupo que consiste en b-53, b-62 (en el que D^3 es

5 0



), b-69 (en el que R⁴ es H), b-70, b-72 (en el que D³ es

10

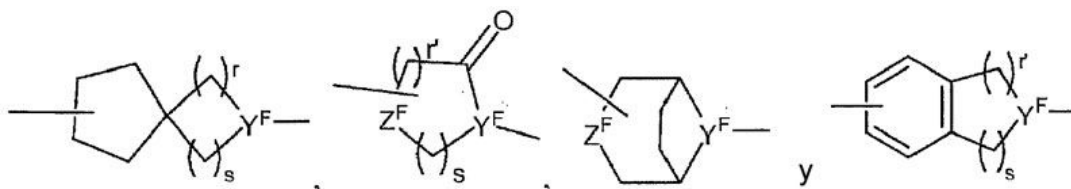
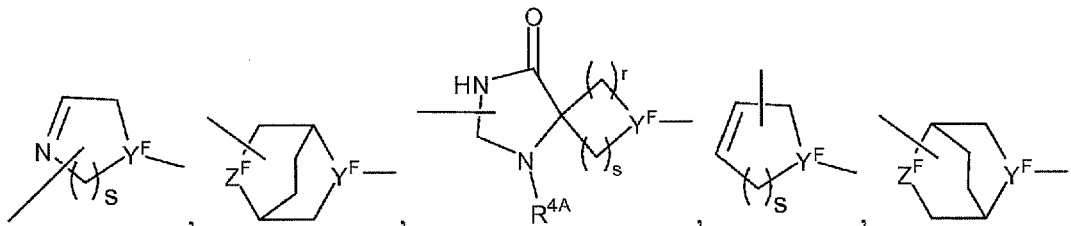
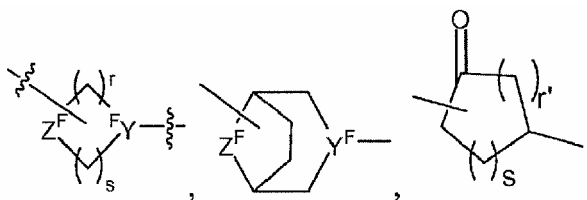


), b-92 y b-93; y

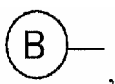
15

Q-J se selecciona del grupo que consiste en -X^F-alquil C₀₋₄-aril-alquil C₀₋₄-, -X^F-alquil C₀₋₄-heteroaril-alquil C₀₋₄- y -X^F-alquil C₀₋₄-heterociclicil-alquil C₀₋₄-, en los que dicho alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclico están opcionalmente sustituidos, y en los que dicho heterociclico es un anillo heterocíclico mono- o bi-saturado o mono- o bi-insaturado, y en los que X^F se selecciona del grupo que consiste en

20



25 en los que el lado izquierdo se une a

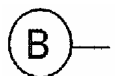


30

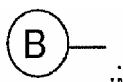
y en los que r y s son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, en los que r y s no pueden ser ambos 0 y cuando r o s son 0 entonces se prevé un enlace directo; cada r' es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4 y r' no puede ser 0 cuando s es 0; R^{4A} es H, alquilo C₁₋₆ o fenilo;

Y^F es nitrógeno o -CH<, y Z^F es oxígeno, NH o -CH₂- si Z^F no está unido a

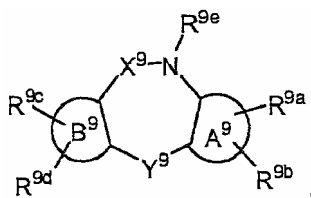
35



o Z^F es nitrógeno o -CH< si Z^F está unido a



y siempre que la fórmula (I) excluya los compuestos que tienen la siguiente estructura:



5

en la que X^9 se selecciona del grupo que consiste en CO, SO_2 y CH_2 ;

Y^9 se selecciona del grupo que consiste en $N-R^{9f}$, $CH-OR^{9f}$, $CH-NR^{9f}R^{9i}$ y $C=CH-CO-R^{9g}$;

10

A^9 y B^9 se seleccionan independientemente de anillos de 5 ó 6 miembros;

R^{9a} , R^{9b} , R^{9c} y R^{9d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, CF_3 , NO_2 , $NR^{9i}R^{9j}$, CN, COOH, $(CH_2)_{0-2}-CONR^{9i}R^{9j}$, alquilo C_{1-6} , OH, O-alquilo C_{1-6} , O-ciclopropilo, O- $(CH_2)_2$ -O-alquilo C_{1-6} , O- $(CH_2)_2$ - $NR^{9i}R^{9j}$, O- $CONHR^{9i}$, $CH_2-Z^9-R^{9h}$, COR^{9i} , $CR^{9i}R^{9m}R^{9n}$, SR^{9i} , SO_2R^{9o} , $CR^{9i}NOR^{9i}$, $CR^{9i}NNR^{9i}R^{9j}$, un grupo Q^9 - $(CH_2)_{2-9}CONHOH$, furano, tiofeno, pirrol, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, 1,2,3-oxatiazol, 1,2,3-triazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, morfolina, tiomorfolina, piperidina y pirrolidina;

15

R^{9e} y R^{9f} son $Q^{9a}-(CH_2)_{2-9}CONHOH$;

20

R^{9g} es $NH-(CH_2)_{2-9}CONHOH$;

R^{9h} es un grupo $(CH_2)P-R^{9k}$, en el que R^{9k} puede ser metilo o hidroxilo;

25

Z^9 se selecciona del grupo que consiste en O, NR^{9L} y S;

Q^9 se selecciona del grupo que consiste en un enlace químico, -O-, -S-, $-NR^{9L-}$, $-NR^{9i}CO-$, $-CONR^{9i-}$, $-W^9-$, $-COW^9-$, en los que W^9 es piperidina o pirrolidina;

30

Q^{9a} es un enlace o un -CO-;

R^{9i} y R^{9j} son independientemente H o un alquilo C_{1-6} ;

R^{9L} es H o R^{9h} ;

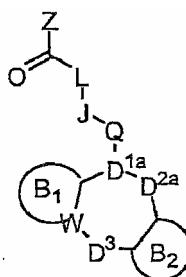
35

R^{9m} y R^{9n} pueden ser o bien un átomo de flúor o bien átomos de oxígeno unidos entre sí por una cadena de alquilo que consiste en 2 ó 3 CH_2 ; y

R^{9o} es un alquilo C_{1-6} ; siempre que (1) sólo un $(CH_2)_{2-9}CONHOH$ esté presente en la molécula y (2) cuando X^9 es CO y A^9 y B^9 son ambos benceno entonces R^{9c} y R^{9d} no pueden significar $Q^9-(CH_2)_{2-9}CONHOH$.

40

En un ejemplo, ejemplo VV, los compuestos están representados por la fórmula II:



(II)

45

y N-óxidos, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptable, profármacos, polimorfos y complejos de los mismos, y mezclas racémicas y escalémicas, diastereómeros y enantiómeros de los mismos, en la que

Z se selecciona del grupo que consiste en $-N(R^1)OR^2$ y H;

L se selecciona del grupo que consiste en un enlace covalente y $-N(OR^2)-$;

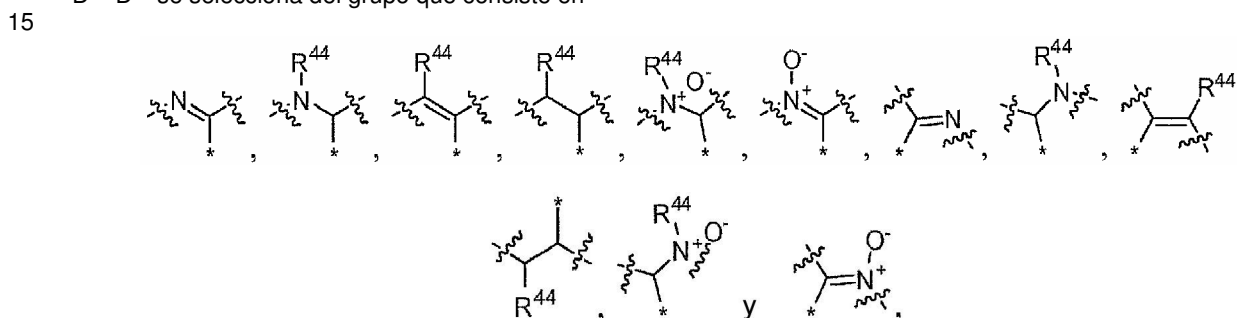
5 en la que, cuando L es $-N(OR^2)-$, entonces Z es H; y

en la que, cuando Z es H, entonces L es $-N(OR^2)-$;

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ;

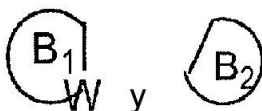
W es nitrógeno o carbono;

$D^{1a}-D^{2a}$ se selecciona del grupo que consiste en



20 en los que, * representa el punto de unión a Q;

D^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en $-C(R^{55})(R^{66})-$, $-C(R^{55})(OH)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-N(R^{77})-$ y $-S(O)_{0-2}-$;



se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo, heteroarilo y heterociclilo, en los que cada fenilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, -alquilo C_1-C_6 , -alcoxilo C_1-C_6 , -O-alquil $C_2-C_6-O-R^{53}$, $-O-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-S(O)_{0-2}-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-C(O)-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-C(O)NR^{50}R^{51}$, -alquil $C_0-C_6-NR^{52}C(O)-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-S(O)_2NR^{50}R^{51}$, -alquil $C_0-C_6-NR^{52}S(O)_2-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-O-C(O)NR^{50}R^{51}$, -alquil $C_0-C_6-NR^{52}C(O)O-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-NR^{52}C(O)NR^{50}R^{51}$, -alquil $C_0-C_6-C(O)O-R^{53}$, -alquil $C_0-C_6-O-C(O)-R^{53}$, -alquil C_0-C_6 -arilo, -alquil C_0-C_6 -heteroarilo, -alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_7 , -alquil C_0-C_6 -heterociclilo, -alquil $C_0-C_6-NR^{50}R^{51}$, -O-alquil $C_2-C_6-NR^{50}R^{51}$, $-NR^{53}$ -alquil $C_2-C_6-NR^{50}R^{51}$ y $-O$ -heterociclil- R^{53} ;

R^{44} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_7 y -alquil C_0-C_4 -heterociclilo;

R^{50} y R^{51} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_2-C_6-O -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_7 , en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C_1-C_4 ;

o

R^{50} y R^{51} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico de 3-10 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C_1-C_4 ;

R^{52} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_2-C_6-O -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_0-C_6 -cicloalquilo C_3-C_7 , en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C_1-C_4 ;

R^{53} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -alquilo C_1-C_6 , -alquil C_0-C_4 -cicloalquilo C_3-C_7 , -alquil C_0-C_4 -arilo, -alquil C_0-C_4 -heteroarilo y -alquil C_0-C_4 -heterociclilo, en los que cada alquilo, arilo, heteroarilo y

heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

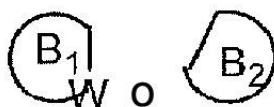
5 R⁵⁵ y R⁶⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₄-cicloalquilo C₃-C₇ y -alquil C₀-C₄-heterociclilo;

o

10 R⁵⁵ y R⁶⁶, junto con el átomo al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico o de cicloalquilo de 3-7 miembros, en el que cada cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

15 R⁷⁷ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -heteroalquilo C₁-C₆, -cicloalquilo C₃-C₇, -C(O)-R⁵³, -C(O)O-R⁵³, -cicloalquilo, -alquil C₁-C₄-cicloalquilo, fenilo, -alquil C₁-C₄-fenilo, -heterociclilo, -alquil C₁-C₄-heterociclilo y -alquil C₂-C₆-NR⁸⁸R⁹⁹, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, en los que cada fenilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil C₁-C₆-S(O)₀₋₂R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂;

o R⁷⁷ junto con el N al que está unido puede formar un anillo con



25

en el que el anillo es un anillo heterocíclico de 5-7 miembros, y

30 R⁸⁸ y R⁹⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆ y -alquil C₀-C₄-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada cicloalquilo y alquilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquil C₁-C₆-arilo;

o

35 R⁸⁸ y R⁹⁹, junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico de 3-10 miembros, en el que un heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino o -CN.

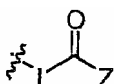
En un ejemplo de ejemplo VV, ejemplo VV-1, de los compuestos,

40

45 J-Q se selecciona del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₉, -heteroalquilo C₁-C₉, fenilo, arilo, heteroarilo, -alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-arilo, -alquil C₁-C₄-heteroarilo, -NR³³-arilo, -NR³³-alquil C₁-C₄-arilo, -NR³³-heteroarilo y NR³³-alquil C₁-C₄-heteroarilo, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, en los que cada fenilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -OR⁵³, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₆, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil C₁-C₆-S(O)₀₋₂R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂, en los que R³³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇ y -alquil C₀-C₄-fenilo, en los que cada fenilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, amino, N(alquil C₁-C₆)₂, -alquil C₁-C₆-S(O)₀₋₂R⁵³, -alcoxilo C₁-C₄-CN, -O-alquil C₂-OCH₃, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ o -alquilo C₁-C₄.

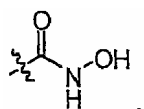
50

En un ejemplo de ejemplo VV, ejemplo VV-2, de los compuestos, el resto



55

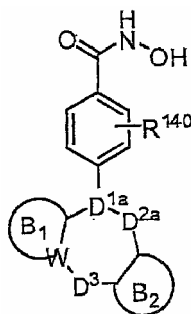
es



En un ejemplo de ejemplo VV, ejemplo VV-3, de los compuestos,

5 J-Q se selecciona del grupo que consiste en heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

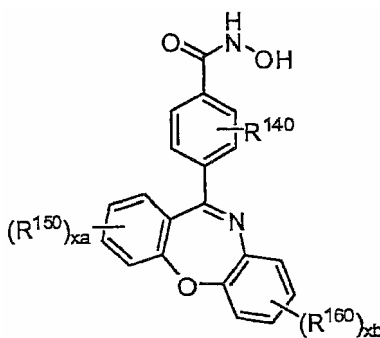
En un ejemplo de ejemplo VV, ejemplo VV-4, de los compuestos, los compuestos están representados por la fórmula (III):



(III)

10 en la que R⁴⁰ se selecciona del grupo que consiste en H, -OH, halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil C₁-C₆, -S(O)₀₋₂R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆, -NR⁵⁰R⁵¹ y N(alquil C₁-C₆)₂.

15 En una realización preferida de ejemplo VV, realización VV-14, de los compuestos de la presente invención, los compuestos están representados por la fórmula (IV):



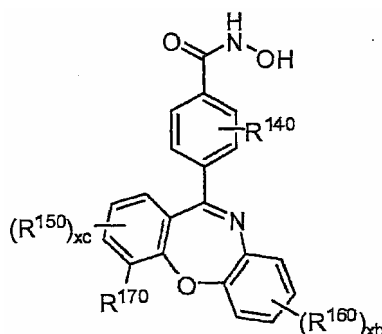
(IV)

20 en la que R¹⁴⁰ es tal como se define en la fórmula III;

xa y xb indican números que se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 y 2; y

25 R¹⁵⁰ y R¹⁶⁰ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -O-alquil C₂-C₆, -O-R⁵³, -OR⁵³, -alquil C₀-C₆, -S(O)₀₋₂R⁵³, -alquil C₀-C₆, -C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆, -C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆, -NR⁵²C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆, -S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆, -NR⁵²S(O)₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆, -OC(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆, -NR⁵²C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆, -NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆, -C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆, -OC(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆, -arilo, -alquil C₀-C₆, -heteroarilo, -alquil C₀-C₆, -cicloalquilo, -alquil C₀-C₆, -heterociclilo, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆, -NR⁵⁰R⁵¹, -O-alquil C₂-C₆, -NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵³-alquil C₂-C₆, -NR⁵¹R⁵¹ y -O-heterociclil-R⁵³, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, y en los que cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, NO₂, -alquil C₁-C₆, -S(O)₀₋₂R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆, -NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂.

35 En una realización preferida de ejemplo VV, realización VV-15, de los compuestos de la presente invención, los compuestos están representados por la fórmula (V):

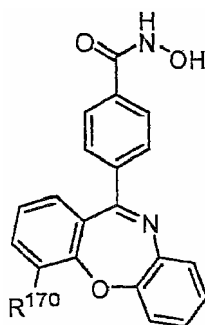


(V)

5 en la que R^{140} es tal como se define en la fórmula III, y x_b , R^{150} y R^{160} son tal como se definen en la fórmula IV; x_c es 0 ó 1; y

R^{170} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -O-alquil C₂-C₆-O-R⁵³, -OR⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)₀₋₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²S(O)₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-OC(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-arilo, -alquil C₀-C₆-heteroarilo, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo, -alquil C₀-C₆-heterociclilo, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -O-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵³-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -O-heterociclilo-R⁵³, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, en los que cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil C₁-C₆-S(O)₀₋₂R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂.

15 En una realización preferida de ejemplo VV, realización VV-16, de los compuestos de la presente invención, los compuestos están representados por la fórmula (VI):



(VI)

25 en la que R^{170} es tal como se define en la fórmula V.

En una realización preferida de ejemplo VV, realización VV-19, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

30 (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

(Z)-4-(2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

(Z)-N-hidroxi-4-(2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,

35 (Z)-4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

(Z)-N-hidroxi-4-(8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,

40 (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-2-fluoro-N-hidroxibenzamida,

- (Z)-N-hidroxi-4-(3-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(8-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
5 (Z)-N-hidroxi-4-(4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-4-(9-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(7-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
10 (Z)-4-(7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-4-(2-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
15 (Z)-4-(8-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(4-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(3-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
20 (Z)-4-(3-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-4-(8-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
25 (Z)-N-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-4-(6-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-4-(7-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
30 (Z)-N-hidroxi-4-(4-hidroxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(1-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
35 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-metoxietoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-4-(1-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-morfolinoetoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
40 (Z)-4-(2-fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metiltio)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
45 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfinil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfonyl)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
50 (Z)-N-hidroxi-4-(4-metoksi-8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(3-morfolinodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
55 (Z)-N-hidroxi-4-(4-propildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
(Z)-N-hidroxi-4-(6-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
60 (E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluoro-N-hidroxibenzamida,
(Z)-4-(4-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
65 (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

N-hidroxi-4-(10-metil-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,

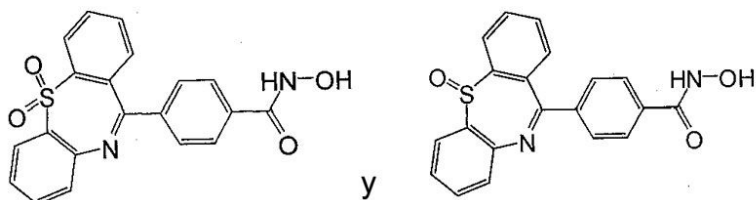
4-((10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

5 (Z)-3-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

(E)-4-((dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida,

10

(E)-4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)etil)-N-hidroxibenzamida,

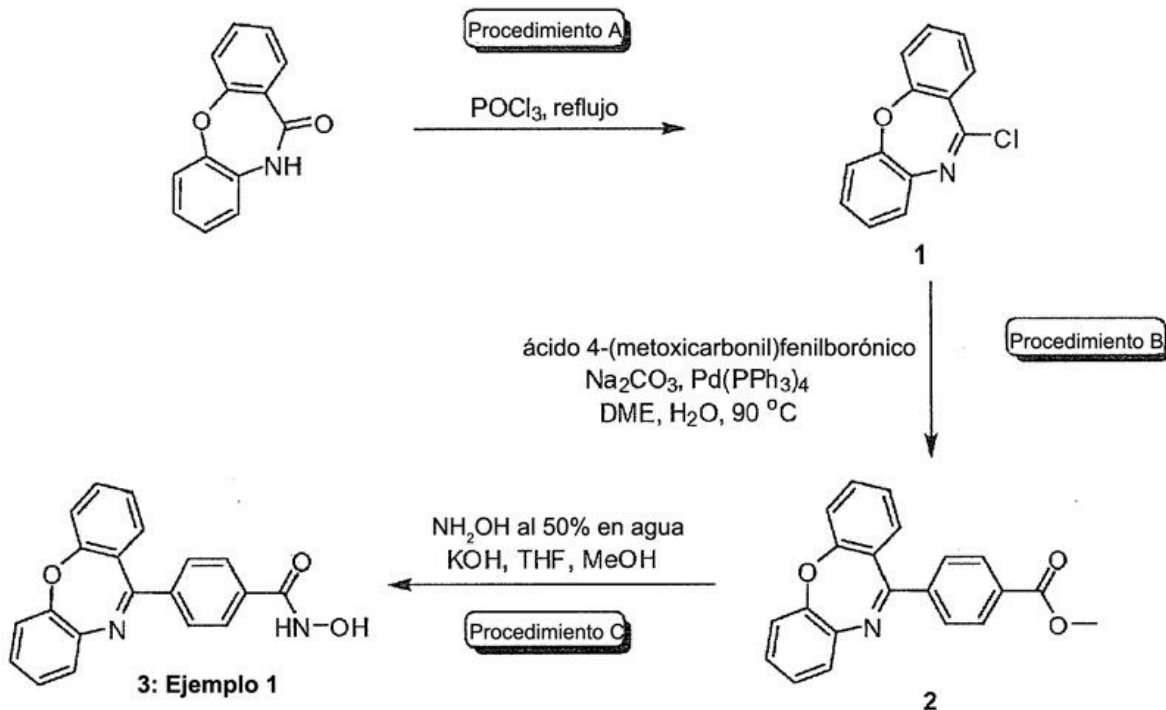


Esquemas de síntesis y procedimientos experimentales

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse según los esquemas de reacción para los ejemplos ilustrados a continuación utilizando métodos conocidos por un experto habitual en la técnica. Estos esquemas sirven para mostrar a modo de ejemplo algunos procedimientos que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que pueden usarse otros procedimientos de síntesis generales. Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de componentes de partida que están disponibles comercialmente. Puede hacerse cualquier tipo de sustituciones en los componentes de partida para obtener los compuestos de la invención según procedimientos que conocen bien los expertos en la técnica.

20

Esquema 1



25

Ejemplo 1

(Z)-4-(Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (3)

30

Etapas 1: (E)-11-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepina (1)

Se agitó una disolución de 10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ona (1,00 g, 4,74 mmol) y oxiclورو de fósforo (40 ml) durante 5 h a reflujo. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en AcOEt y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite naranja. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc (10%) en hexanos para proporcionar 1 (939 mg, 86%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 229,0 (hallado) 230,1 (MH)⁺.

Etapa 2: (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de metilo (2)

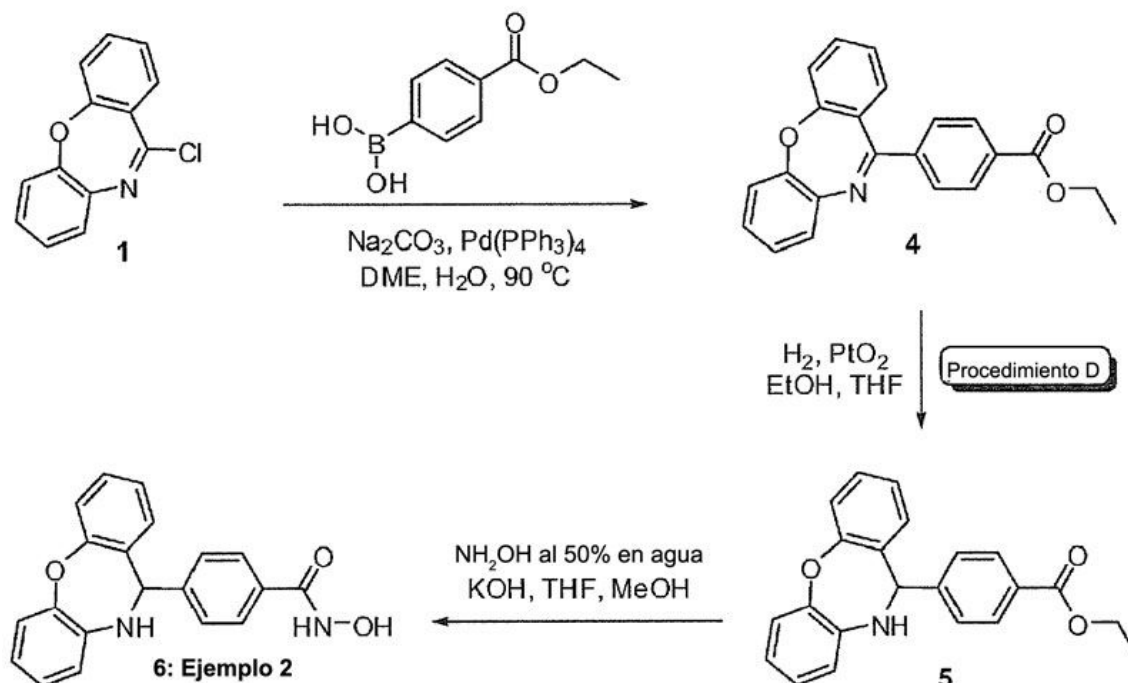
A una disolución de 1 (229 mg, 1,00 mmol) en DME (3 ml) se le añadió ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (216 mg, 1,20 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,065 mg, 0,056 mmol) y Na_2CO_3 2 N (ac.) (1,5 ml, 3,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a 90°C. Entonces se enfrió la disolución a temperatura ambiente y se vertió en AcOEt. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc (15%) en hexanos para proporcionar 2 (327 mg, 99%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 329,1 (hallado) 330,3 (MH)⁺.

Etapa 3: (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (3)

A una disolución con agitación del éster 2 (327 mg, 1,00 mmol) en MeOH (4,0 ml) y THF (4,0 ml) se le añadió hidroxilamina (1,2 ml, exceso, al 50% en agua) seguido por KOH (212 mg, 4,00 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 min. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se añadió HCl 3 N al residuo hasta alcanzar pH = 7-8. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2x) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío hasta un tercio del volumen. Se añadió hexano a la mezcla y se filtró el sólido. Se purificó el producto en bruto mediante elución ultrarrápida con acetato de etilo al 75% en hexanos para proporcionar el compuesto del título (3) como un sólido amarillo (35 mg, 11%). ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 11,37 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 330,1 (hallado) 331,4 (MH)⁺.

30

Esquema 2



Ejemplo 2

35 4-(10,11-Dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (6)

Etapa 1: (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (4)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 1 y ácido 4-(etoxicarbonil)fenilborónico se obtuvo el compuesto del título 4 (2,76 g, 83%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 343,12 (hallado) 344,3 (MH)⁺.

40

Etapa 2: 4-(10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (5)

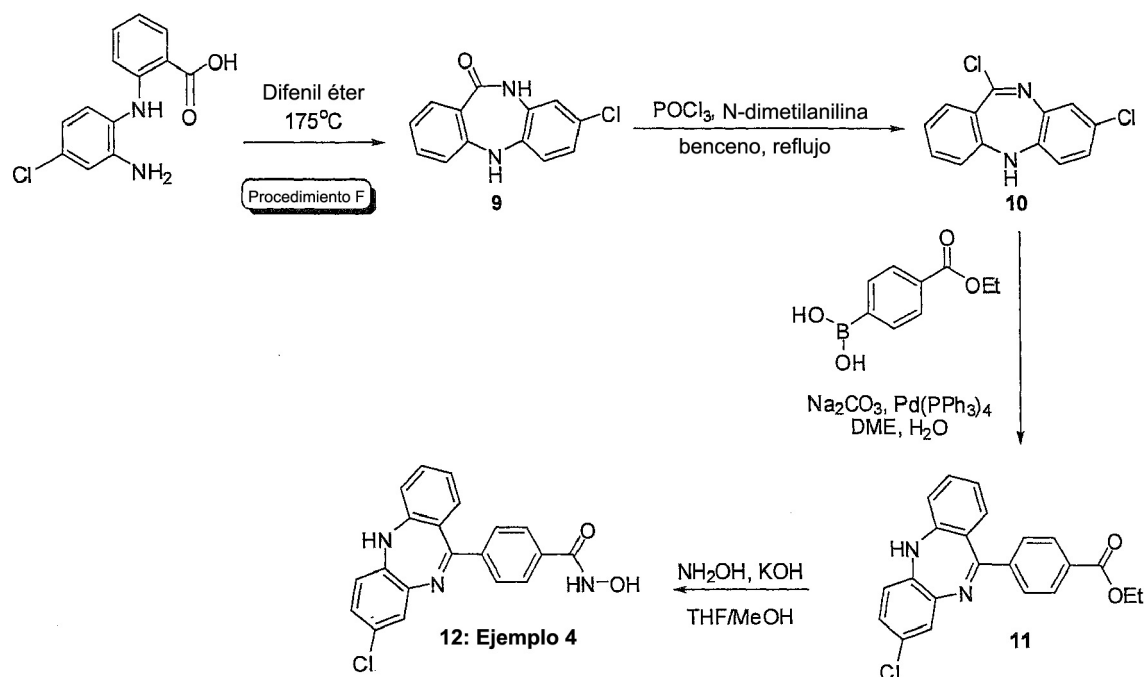
Se disolvió el compuesto del título 4 en etanol (25 ml) y THF (5 ml). Se añadió óxido de platino (IV) (0,075 g, al 10% en peso). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h bajo 1 atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado a presión reducida hasta un tercio del volumen. Se filtró el precipitado para proporcionar el compuesto del título 5 (510 mg, 67%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 345,14 (hallado) 346,3 (MH)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 3H), 6,77 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 6,50 (td, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 3: 4-(10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (6)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 5 se obtuvo el compuesto del título 6 (133 mg, 66%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,18 (td, J = 7,4, 1,2Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,0, 1,4Hz, 1H), 6,89-6,75 (m, 4H), 6,52-6,48 (m, 1H), 5,51 (d, J = 6,0Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 332,12 (hallado) 333,19 (MH)⁺.

20

Esquema 4



Ejemplo 4

25

(Z)-4-(7-Cloro-5H-dibenzo[b,c][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (12)

Etapa 1: 8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11(10H)-ona (9)

Se mezcló el ácido 2-(2-amino-4-clorofenilamino)benzoico (2,00 g, 7,63 mmol) con difenil éter (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 175°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se puso directamente en la columna eluyendo con acetato de etilo a del 10% al 50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título 9 (1,42 g, 76%) como un sólido púrpura.

Etapa 2: (E)-8,11-dicloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (10)

Se calentó a reflujo una mezcla de amida 9 (1,39 g, 5,70 mmol), oxiclورو de fósforo (1,6 ml, 17,1 mmol) y N-dimetilanilina (2,9 ml, 22,8 mmol) en benceno (10 ml) durante 2 horas. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el exceso de oxiclورو de fósforo, N-dimetilanilina y benceno a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en dioxano (20 ml) y Na₂CO₃ 2 M (30 ml, 0,06 mol) y entonces se calentó

40

a 80°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el dioxano a presión reducida y se extrajo la disolución acuosa resultante con EtOAc (30 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo en bruto resultante mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título 10 (869 mg, 58%) como un aceite naranja. EMBR (ESI): (calc.) 262,01 (hallado) 263,1 (MH)+.

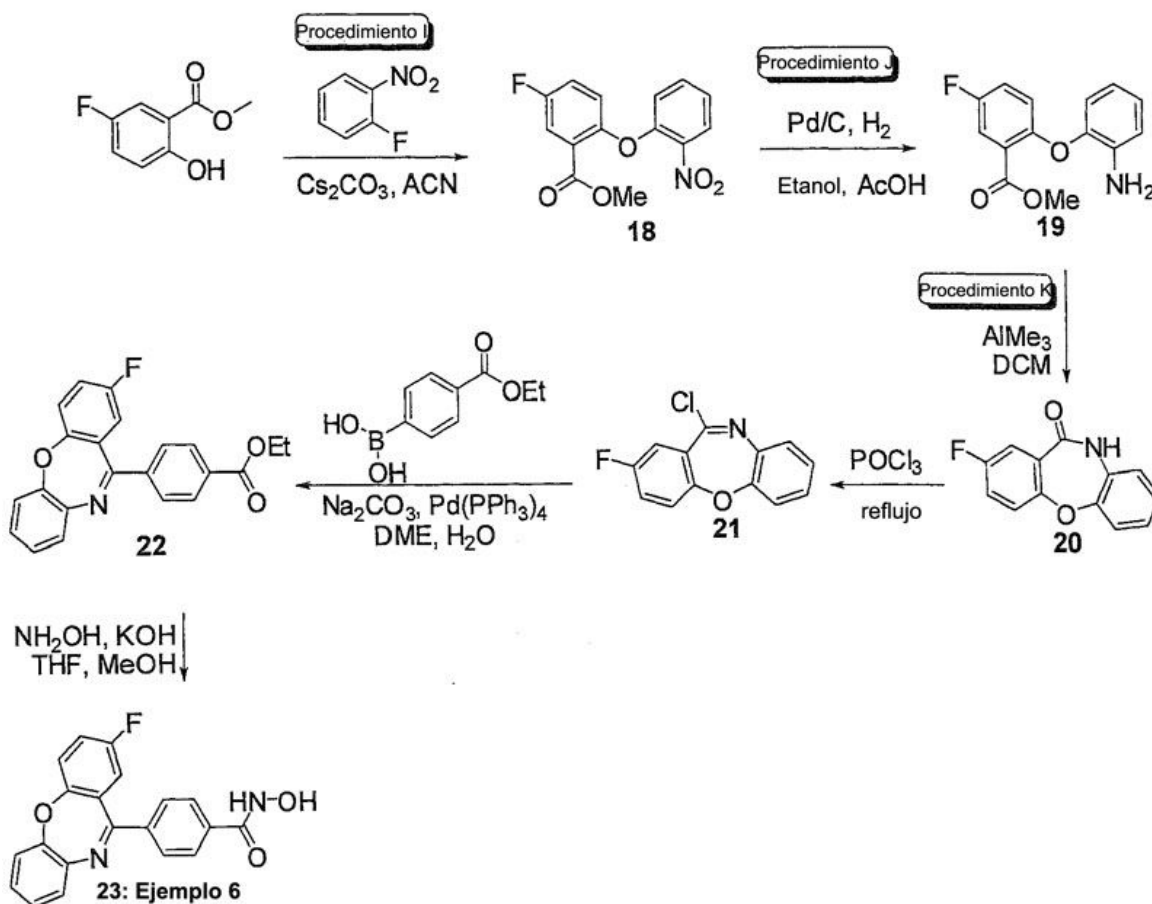
Etapa 3: (Z)-4-(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)benzoato de etilo (11)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 10, se obtuvo el compuesto del título 11 (610 mg, 49%) como una espuma roja. EMBR (ESI): (calc.) 376,10 (hallado) 377,2 (MH)+. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,03, (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 4: (Z)-4-(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (12)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 11, se obtuvo el compuesto del título 12 (48 mg, 20%) como un aceite naranja. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 11,33 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,8Hz, 1H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 363,08 (hallado) 364,2 (MH)+.

Esquema 6



Etapa 1: 5-fluoro-2-(2-nitrofenoxi)benzoato de metilo (18)

Se disolvieron 5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,65 g, 15,6 mmol) y 1-fluoro-2-nitrobenceno (2,02 g, 14,2 mmol)

5 en acetonitrilo (30 ml) y se añadió carbonato de cesio (6,10 g, 18,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 60 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se vertió en acetato de etilo. Se lavó esta mezcla orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 10-20% en hexanos y se trituró en etanol para proporcionar el compuesto del título 18 (3,49 g, 84%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 291,05 (hallado) 292,2 (EM)+.

Etapa 2: 2-(2-aminofenoxi)-5-fluorobenzoato de metilo (19)

10 A una disolución con agitación de compuesto del título 18 (3,48 g, 11,9 mmol) en etanol (30 ml), ácido acético (1,0 ml) y THF (10 ml) se le añadió paladio sobre carbón al 10% (0,37 g, 10% p/p). Se agitó la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado a vacío. Se diluyó el residuo con éter y se lavó esta mezcla orgánica con una disolución acuosa saturada de bicarbonato, agua y salmuera, luego se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del título 19 (2,95 g, 95%) como un sólido
15 beis. EMBR (ESI): (calc.) 261,08 (hallado) 262,3 (EM)+.

Etapa 3: 2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (20)

20 Se disolvió el compuesto del título 19 (802 mg, 3,07 mmol) en DCM (10 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió gota a gota trimetilaluminio 2 M en tolueno (1,8 ml, 3,69 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción se calentase hasta temperatura ambiente. Entonces se calentó la mezcla hasta 45°C durante 45 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente para la adición lenta de agua. Se extrajo la disolución con acetato de etilo, luego se lavó dos veces con HCl (10%), agua y disolución saturada de bicarbonato. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío hasta que precipitó el producto. Se filtró el sólido y se secó para proporcionar
25 el compuesto del título 20 (511 mg, 73%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 229,05 (hallado) 230,1 (EM)+.

Etapa 4: (E)-11-cloro-2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepina (21)

30 Usando el procedimiento A (tabla 1) con el compuesto 20, se obtuvo el compuesto del título 21 (545 mg, 65%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 247,02 (hallado) 248,0 (EM)+.

Etapa 5: (Z)-4-(2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (22)

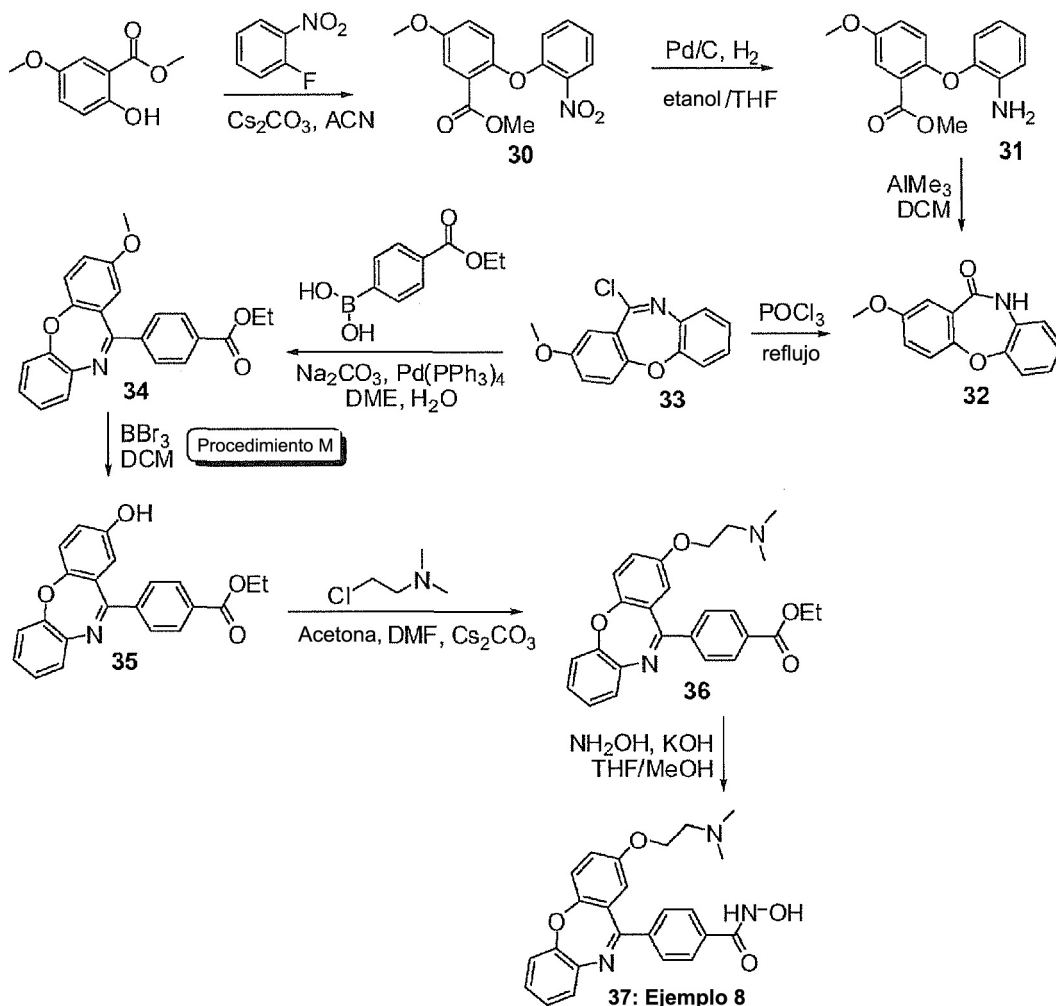
35 Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 21, se obtuvo el compuesto del título 22 (680 mg, 86%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 361,11 (hallado) 362,2 (EM)+.

Etapa 6: (Z)-4-(2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (23)

40 Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 22, se obtuvo el compuesto del título 23 (341 mg, 52%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,4Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,19 (MH)+.

45

Esquema 8



Ejemplo 8

5 (Z)-4-(2-(2-(Dimetilamino)etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida

Etapa 1: 5-metoxi-2-(2-nitrofenoxi)benzoato de metilo (30)

10 Usando el procedimiento I (tabla 1) con 2-hidroxi-5-metoxibenzoato de metilo y 1-fluoro-2-nitrobenzene, se obtuvo el compuesto del título 30 (4,20 g, 95%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 303,07 (hallado) 304,1 (MH)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,02 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,6, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 2,1, 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,29 (m, 2H), 7,23 (ddd, J = 8,4, 7,4, 1,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

15 Etapa 2: 2-(2-(2-aminofenoxi)-5-metoxibenzoato de metilo (31)

20 Usando el procedimiento J (tabla 1) con el compuesto 30, se obtuvo el compuesto del título 31 (3,71 g, 100%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 273,10 (hallado) 274,1 (MH)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,27 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,50 (ddd, J = 8,0, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Etapa 3: 2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (32)

25 Usando el procedimiento K (tabla 1) con el compuesto 31, se obtuvo el compuesto del título 32 (3,00 g, 92%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 241,07 (hallado) 242,0 (MH)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,55 (s, 1H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,19-7,09 (m, 4H), 3,76 (s, 3H).

Etapa 4: (E)-11-cloro-2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepina (33)

Usando el procedimiento A (tabla 1) con el compuesto 32, se obtuvo el compuesto del título 33 (1,83 g, 84%) como un sólido de color amarillo claro. EMBR (ESI): (calc.) 259,04 (hallado) 260,1 (MH)+.

5 Etapa 5: (Z)-4-(2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (34)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 33, se obtuvo el compuesto del título 34 (2,23 g, 85%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 373,40 (hallado) 374,1 (MH)+.

10 Etapa 6: (Z)-4-(2-hidroxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (35)

A una disolución con agitación de compuesto 34 (1,57 g, 4,21 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió BBr₃ (1 M en DCM, 13,0 ml, 13,0 mmol) a 4°C gota a gota y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se añadió etanol (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió suficiente MeOH como para conseguir que se solubilizara todo y se vertió esta mezcla en acetato de etilo (600 ml). Se lavó esta fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título 35 (453 mg, 30%) como un sólido beis. EMBR (ESI): (calc.) 359,12 (hallado) 360,2 (MH)+.

20 Etapa 7: (Z)-4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (36)

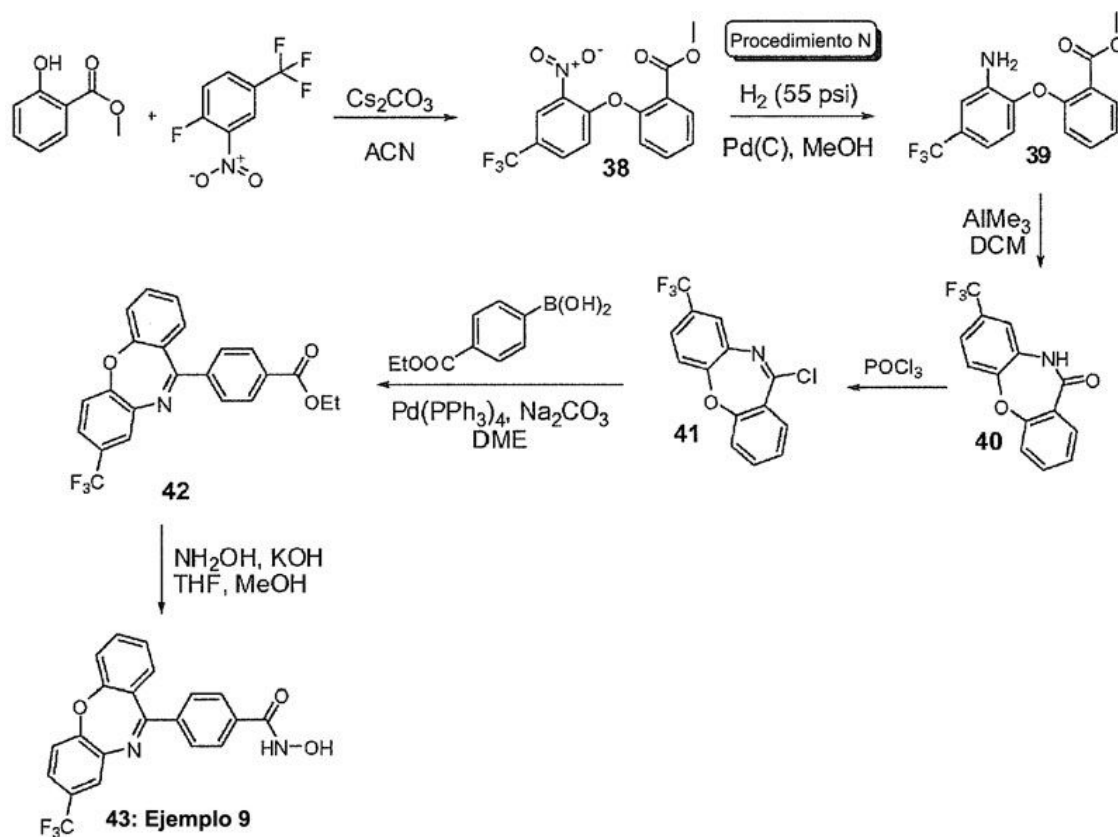
Usando el procedimiento I (tabla 1) con el compuesto 35, se obtuvo el compuesto del título 36 (445 mg, 83%) como un aceite amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 430,19 (hallado) 431,4 (MH)+. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8,15-8,12 (m, 2H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 5H), 6,63 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 8: (Z)-4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (37)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 36, se obtuvo el compuesto del título 37 (38 mg, 27%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400MHz, MeOH-d₄) δ (ppm): 7,91-7,86 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,70 (d, J = 3,2Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,2Hz, 2H), 2,61 (s, 6H) EMBR (ESI): (calc.) 417,17 (hallado) 418,47 (MH)+.

35

Esquema 9



Ejemplo 9

- 5 (Z)-N-Hidroxi-4-(8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (43)

Etapa 1: 2-(2-nitro-4-(trifluorometil)fenoxi)benzoato de metilo (38)

10 Usando el procedimiento I (tabla 1) con 2-hidroxibenzoato de metilo y 1-fluoro-2-nitro-4-(trifluorometil)benzene, se obtuvo el compuesto del título 38 (1,70 g, 52%). EMBR (ESI): (calc.) 341,05 (hallado) 342,0 (MH)+.

Etapa 2: 2-(2-amino-4-(trifluorometil)fenoxi)benzoato de metilo (39)

15 Se pusieron el compuesto del título 38 (1,70 g, 1,98 mmol), Pd (C) al 10% (0,17 g, 10% p/p) y MeOH en un aparato Parr-Shaker y se presurizó la mezcla de reacción hasta 55 PSI de H_2 . Se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró el catalizador y se concentró el filtrado para proporcionar el compuesto del título 39 (1,55 g, 100%) como un aceite transparente. EMBR (ESI): (calc.) 311,08 (hallado) 312,1 (MH)+.

Etapa 3: 8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (40)

20 Usando el procedimiento K (tabla 1) con el compuesto 39, se obtuvo el compuesto del título 40 (1,20 g, 86%). EMBR (ESI): (calc.) 279,05 (hallado) 280,1 (H)+. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10,73 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (ddd, $J = 8,1, 7,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,36 (td, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H).

Etapa 4: (E)-11-cloro-8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepina (41)

25 Usando el procedimiento A (tabla 1) con el compuesto 40, se obtuvo el compuesto del título 41 (0,83 g, 65%). EMBR (ESI): (calc.) 297,02 (hallado) 298,1 (MH)+.

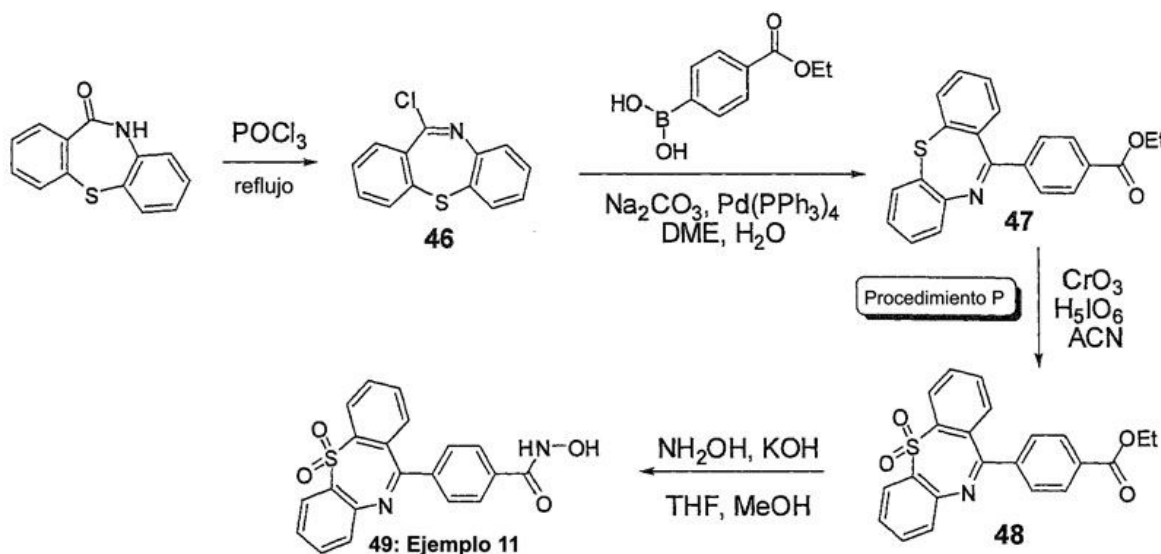
Etapa 5: (Z)-4-(8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (42)

30 Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 41, se obtuvo el compuesto del título 42 (0,82 g, 72%). EMBR (ESI): (calc.) 411,11 (hallado) 412,4 (MH)+.

Etapa 6: (Z)-N-hidroxi-4-(8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (43)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 42, se obtuvo el compuesto del título 43 (0,166 g, 43%). ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,38 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,7 y 1,4 Hz, 1H) EMBR (ESI): (calc.) 398,1 (hallado) 399,2 (MH)+.

Esquema 11



Ejemplo 11

(49)

Etapa 1: (E)-11-Clorodibenzo[b,f][1,4]tiazepina (46)

Usando el procedimiento A (tabla 1) con dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11(10H)-ona, se obtuvo el compuesto del título 46.

Etapa 2: (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)benzoato de etilo (47)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 46, se obtuvo el compuesto del título 47 (1,60 g, 81%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 359,10 (hallado) 360,3 (MH)+.

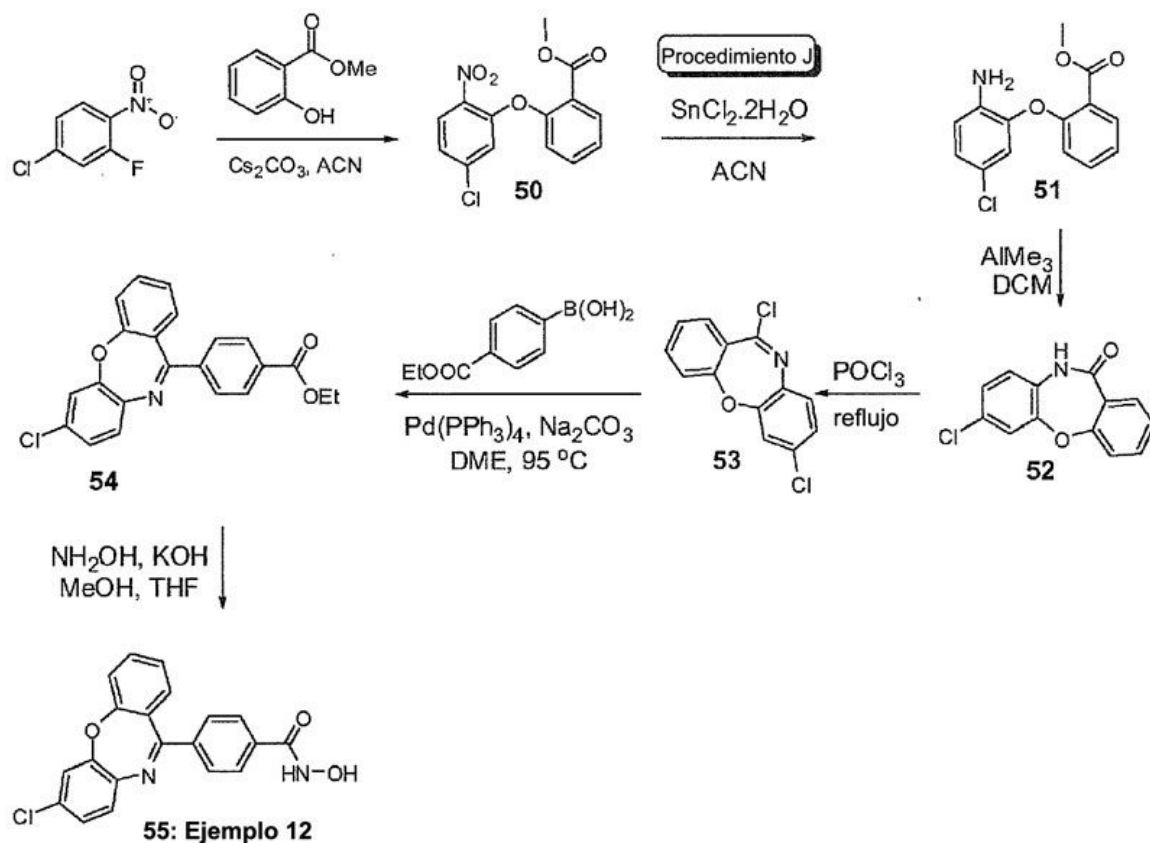
Etapa 3: (48)

Se añadió ácido peryódico (1,30 g, 5,71 mmol) a acetonitrilo (30 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió óxido de cromo (VI) (0,091 g, 0,91 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 min. Se añadió esta mezcla anterior a una disolución de compuesto 47 (0,684 g, 1,90 mmol) en acetonitrilo (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró el sólido y se lavó con acetonitrilo. Se concentró el filtrado hasta un volumen de 20 ml y se añadió acetato de etilo. Se lavó esta fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo a del 10% al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título 48 (545 mg, 73%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 391,09 (hallado) 392,2 (MH)+. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,13-8,10 (m, 3H), 8,01 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,94-7,78 (m, 5H), 7,65 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,3, 7,2, 1,4 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa 4: (49)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 48, se obtuvo el compuesto del título 49 (365 mg, 71%) como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 6H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0, 0,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 378,40 (hallado) 379,1 (H)+.

Esquema 12



5 Ejemplo 12

(Z)-4-(7-Clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (55)

10 Etapa 1: 2-(5-cloro-2-nitrofenoxi)benzoato de metilo (50)

Usando el procedimiento I (tabla 1) con 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenzene y 2-hidroxibenzoato de metilo, se obtuvo el compuesto del título 50 (4,40 g, 100%) como un aceite rojo. EMBR (ESI): (calc.) 307,02 (hallado) 308,2 (MH)+.

15 Etapa 2: 2-(2-amino-5-clorofenoxi)benzoato de metilo (51)

Se agitó una mezcla de compuesto 50 (4,40 g, 14,30 mmol) y $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (16,13 g, 71,5 mmol) en etanol (100 ml) a 80°C durante 3 h. Se añadieron agua y disolución saturada de bicarbonato (~250 ml) (muy efervescente). Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y entonces se añadió Celite® y se agitó la mezcla durante 15 min, luego se filtró. Se extrajo el filtrado con acetato de etilo dos veces, y se secó el extracto orgánico sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida, se cargó seco con THF sobre 80 g de SiO_2 y se eluyó con acetato de etilo a del 0% al 50% en hexanos para proporcionar del compuesto del título 51 (2,10 g, 51%) como un sólido beis. EMBR (ESI): (calc.) 277,05 (hallado) 278,2 (MH)+. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,89 (dd, $J = 7,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 7,9, 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 (td, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Etapa 3: 7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (52)

30 Usando el procedimiento K (tabla 1) con el compuesto 51, se obtuvo el compuesto del título 52 (1,60 g, 86%). EMBR (ESI): (calc.) 245,02 (hallado) 246,0 (MH)+.

Etapa 4: (E)-7,11-diclorodibenzo[b,f][1,4]oxazepina (53)

Usando el procedimiento A (tabla 1) con el compuesto 52, se obtuvo el compuesto del título 53 (1,00 g, 93%) como un sólido blanco.

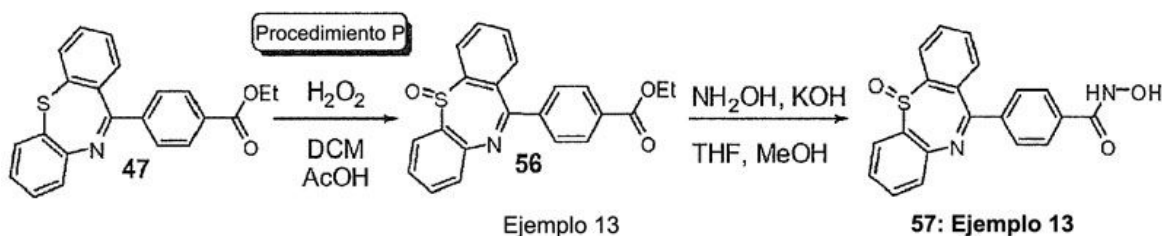
Etapa 5: (Z)-4-(7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (54)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 53, se obtuvo el compuesto del título 54 (0,50 g, 39%). EMBR (ESI): (calc.) 377,08 (hallado) 377,7 (MH)+.

Etapa 6: (Z)-4-(7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (55)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 54, se obtuvo el compuesto del título 55 (0,21 g, 82%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 364,06 (hallado) 365,1 (MH)+.

Esquema 13

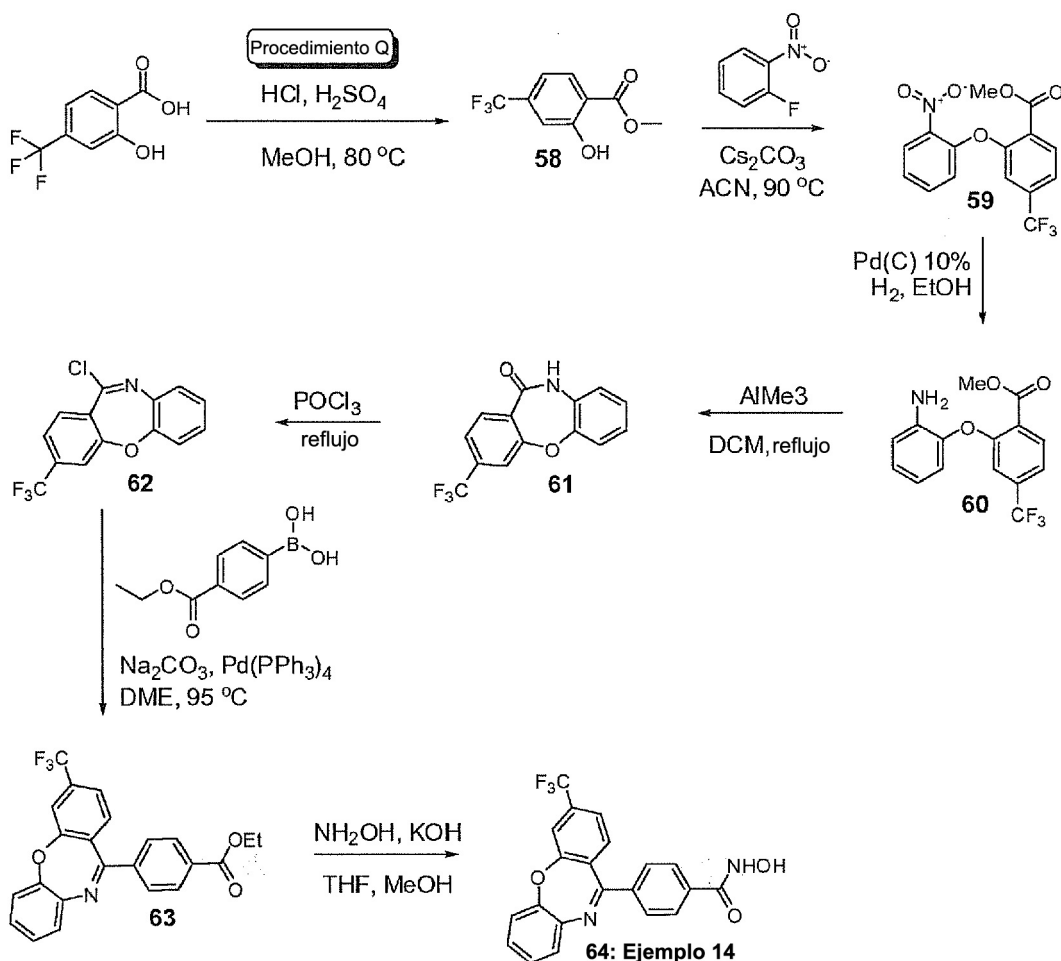
Etapa 1: Compuesto (56)

A una disolución con agitación de compuesto del título 47 (0,359 g, 1,0 mmol) en DCM (5,0 ml) se le añadió AcOH (5,0 ml) y peróxido de oxígeno (2,5 ml, exceso) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó esta fase orgánica con una disolución saturada de bicarbonato (2 veces) y salmuera (1 vez), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20-30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título 56 (345 mg, 92%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 375,09 (hallado) 376,4 (MH)+.

Etapa 2: (57)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 56, se obtuvo el compuesto del título 57 (27 mg, 16%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,91-7,80 (m, 6H), 7,64-7,47 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 362,07 (hallado) 363,3 (MH)+.

Esquema 14



Ejemplo 14

- 5 (Z)-N-Hidroxi-4-(3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (64)

Etapa 1: 2-hidroxi-4-(trifluorometil) benzoato de metilo (58)

- 10 Se mezclaron juntos ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico (5,0 g, 24,26 mmol), ácido clorhídrico (0,2 ml, 2,40 mmol), ácido sulfúrico (1,5 ml, 28,1 mmol) y metanol (40 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se concentró la mezcla y volvió a cargarse, se agitó a 100°C durante la noche. Se añadió más H₂SO₄ (calentado hasta 100°C durante la noche). Se concentró la mezcla y se añadió éter. Se lavó la fase orgánica con agua dos veces, disolución saturada de bicarbonato, luego salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró.
- 15 Se disolvió el residuo en 20 ml de Et₂O y se filtró (para eliminar el material de partida) y se evaporó el filtrado para proporcionar el compuesto del título 58 (3,9 g, 73%) como un aceite transparente.

Etapa 2: 2-(2-nitrofenoxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (59)

- 20 Usando el procedimiento I (tabla 1) con el compuesto 58, se obtuvo el compuesto del título 59 (4,8 g, 87%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 341,05 (hallado) 342,3 (MH)+.

Etapa 3: 2-(2-aminofenoxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (60)

- 25 Usando el procedimiento J (tabla 1) con el compuesto 59, se obtuvo el compuesto del título 60 (3,9 g, 89%) como un aceite marrón. EMBR (ESI): (calc.) 311,08 (hallado) 312,3 (MH)+.

Etapa 4: 3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (61)

- 30 Usando el procedimiento K (tabla 1) con el compuesto 60, se obtuvo el compuesto del título 61 (2,7 g, 77%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 279,05 (hallado) 280,2 (MH)+.

Etapa 5: (E)-11-cloro-3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepina (62)

Usando el procedimiento A (tabla 1) con el compuesto 61, se obtuvo el compuesto del título 62 (1,1 g, 72%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 297,02 (hallado) 298,2 (MH)+.

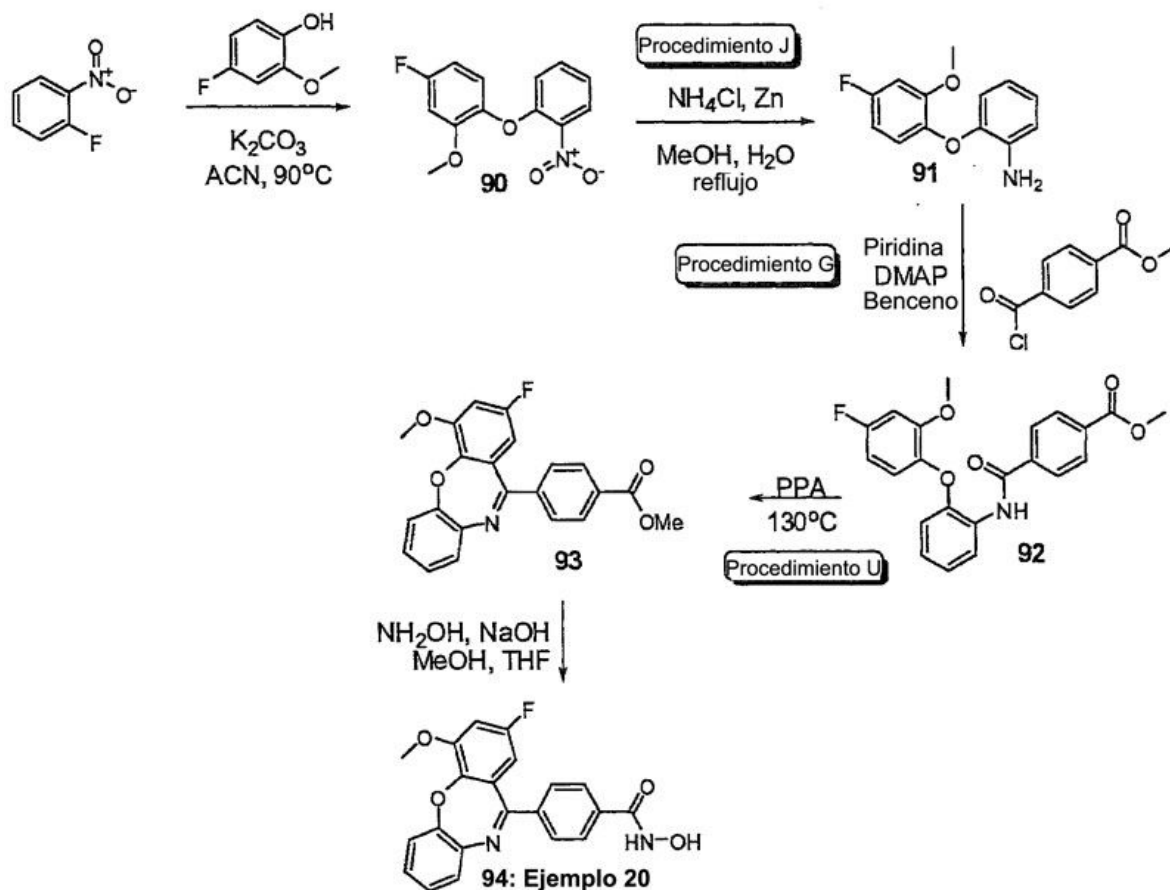
Etapa 6: (Z)-4-(3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de etilo (63)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 62, se obtuvo el compuesto del título 63 (1,0 g, 66%). EMBR (ESI): (calc.) 411,11 (hallado) 412,4 (MH)+.

Etapa 7: (Z)-N-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (64)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 63, se obtuvo el compuesto del título 64 (0,38 g, 75%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,94-7,82 (m, 5H), 7,66 (d, J = 7,8 HZ, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 2H). EMBR (ESI): (calc.) 398,09 (hallado) 399,4 (MH)+.

Esquema 19



20

Ejemplo 20

25

(Z)-4-(2-Fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida (94)

Etapa 1: 4-fluoro-2-metoxi-(2-nitrofenoxi)benzene (90)

30

Usando el procedimiento I (tabla 1) con 1-fluoro-2-nitrobenzene y 4-fluoro-2-metoxifenol, se obtuvo el compuesto del título 90 (9,32 g, 100%) como un aceite amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 263,06 (hallado) 264,3 (MH)+.

Etapa 2: 2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)anilina (91)

5 A una disolución de compuesto del título 90 (9,32 g, 35,4 mmol) en MeOH (30 ml) y agua (5 ml) se le añadió cloruro de amonio (3,79 g, 70,8 mmol) y cloruro de zinc (20,83 g, 319 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró y se eliminó el disolvente. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y agua y se lavó bien la fase orgánica con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título 91 (8,3 g, 100%). EMBR (ESI): (calc.) 233,09 (hallado) 234,1 (MH)+.

Etapa 3: 4-(2-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)fenilcarbamoil)benzoato de metilo (92)

10 A una suspensión de compuesto del título 91 (4 g, 17,15 mmol) y 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo (3,58 g, 18,01 mmol) en benceno (60 ml) a 0°C se le añadió piridina (4,85 ml, 60,0 mmol) gota a gota seguido por un monocristal de DMAP. Se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y se dejó que la mezcla de reacción se agitase durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción y se diluyó el filtrado con HCl ac. al 5% y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con HCl ac. al 5%, agua y salmuera, luego se dejó en el frigorífico a lo largo del fin de semana. Se
15 filtró el sólido precipitado, se lavó con agua y hexanos para proporcionar el compuesto del título 92 (6,38 g, 94%) como un sólido blanquecino. EMBR (ESI): (calc.) 395,12 (hallado) 396,4 (MH)+.

Etapa 4: (Z)-4-(2-fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de metilo (93)

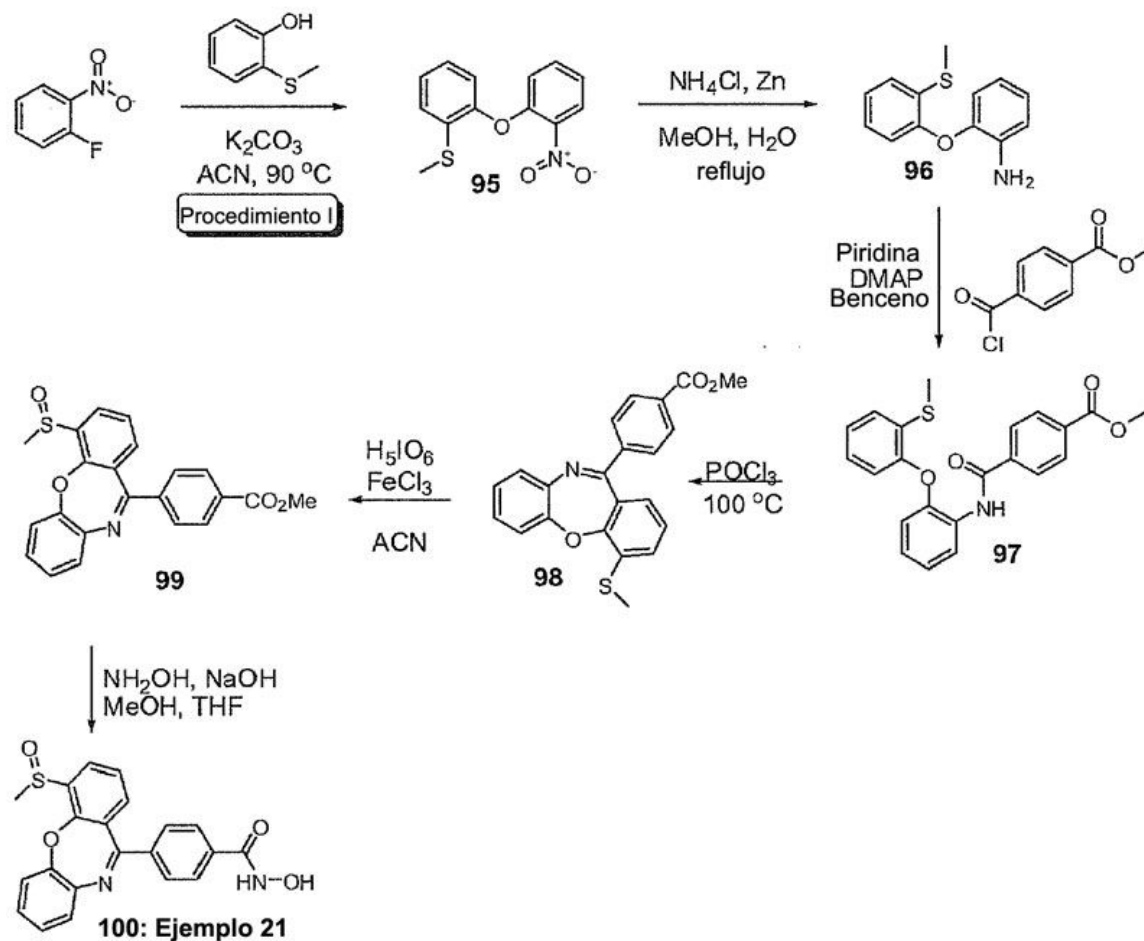
20 Se calentó una mezcla con agitación de compuesto del título 92 (2 g, 5,06 mmol) en ácido polifosfórico (4,76 ml, 41,7 mmol) a 130°C durante 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano y agua y se agitó durante la noche. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. Se purificó el
25 residuo en bruto por medio de ISCO (Hex/EtOAc al 0-25%; columna de gel de sílice de 40 g) para proporcionar el compuesto del título 93 (125 mg, 6,5%) como un sólido de color amarillo claro. EMBR (ESI): (calc.) 377,11 (hallado) 378,4 (MH)+.

Etapa 5: (Z)-4-(2-fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida (94)

30 Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 93, se obtuvo el compuesto del título 94 (102 mg, 81%) como un sólido amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 7,88 (s, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 2,8 Hz, 10,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 378,10 (hallado) 377,3 (MH)-.

35

Esquema 20



Ejemplo 21

5 (Z)-N-Hidroxi-4-(4-(metilsulfinil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (100)

Etapa 1: metil(2-(2-nitrofenoxi)fenil)sulfano (95)

10 Usando el procedimiento I (tabla 1) con 1-fluoro-2-nitrobenzeno y 2-(metiltio)fenol, se obtuvo el compuesto del título 95 (9,25 g, 100%) como un aceite amarillo.

Etapa 2: 2-(2-(metiltio)fenoxi)anilina (96).

15 Usando el procedimiento J (tabla 1) con el compuesto 95, se obtuvo el compuesto del título 96 (5,82 g, 71%) como un aceite amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 231,07 (hallado) 232,2 (MH)+.

Etapa 3: 4-(2-(2-(metiltio)fenoxi)fenilcarbamoil)benzoato de metilo (97)

20 Usando el procedimiento G (tabla 1) con el compuesto 96, se obtuvo el compuesto del título 97 (6,77 g, 100%) como un sólido blanco. EMBR (ESI): (calc.) 393,10 (hallado) 394,5 (MH)+.

Etapa 4: (Z)-4-(4-(metiltio)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de metilo (98)

25 Usando el procedimiento U (tabla 1) con el compuesto 97, se obtuvo el compuesto del título 98 (341 mg, 36%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 375,09 (hallado) 376,4 (MH)+.

Etapa 5: (Z)-4-(4-(metilsulfinil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzoato de metilo (99)

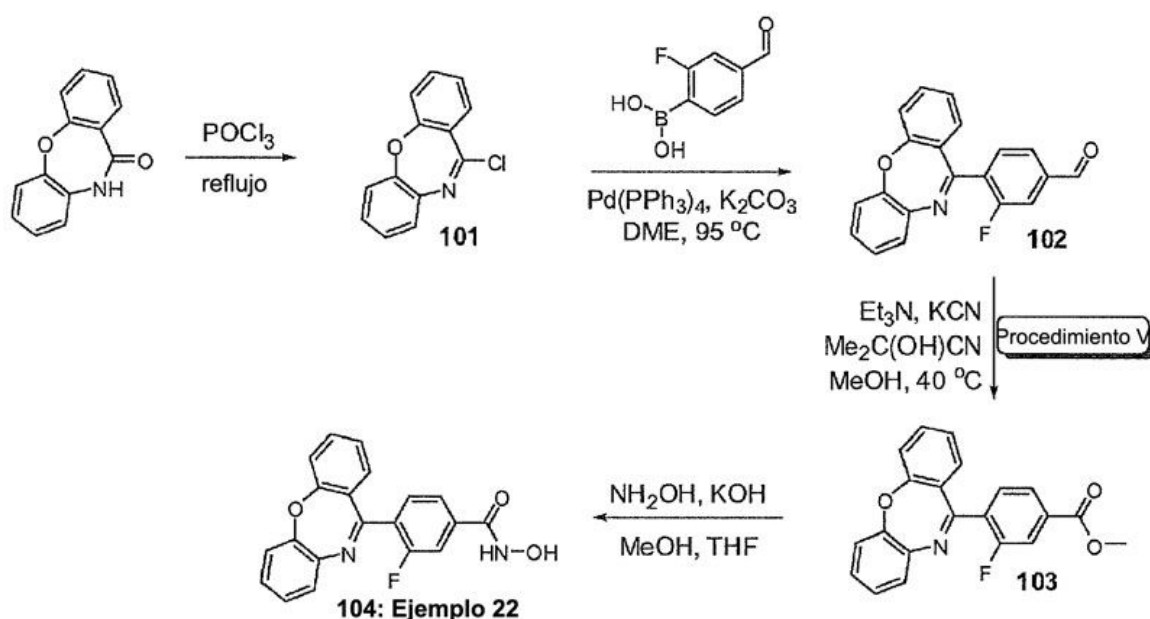
30 A una suspensión con agitación de compuesto 98 (100 mg, 0,266 mmol) y cloruro de hierro (III) (1,296 mg, 7,99 μmol) en acetonitrilo (2 ml) tras 5 minutos se le añadió ácido periódico (66,8 mg, 0,293 mmol) en una porción.

Se dejó que la mezcla de reacción se agitase a temperatura ambiente durante la noche, luego se extinguió con disolución saturada de tiosulfato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación por medio de ISCO (EtOAc al 0-40%/hexanos; columna de gel de sílice de 40 g) proporcionó el compuesto del título 99 (60 mg, 57%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 391,09 (hallado) 392,4 (MH)+.

Etapa 6: (Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfinil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida (100)

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 99, se obtuvo el compuesto del título 100 (53 mg, 88%) como un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,87 (s, 4H), 7,52 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 3,06 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 392,08 (hallado) 391,4 (MH)-.

Esquema 21



15

Ejemplo 22

(E)-4-(Dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluoro-N-hidroxi-benzamida (104)

20

Etapa 1: (E)-11-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepina (101)

Usando el procedimiento A (tabla 1) con dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona, se obtuvo el compuesto del título 101 (2,20 g, 100%).

25

Etapa 2: (E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluorobenzaldehído (102)

Usando el procedimiento B (tabla 1) con el compuesto 101, se obtuvo el compuesto del título 102 (1,21 g, 87%) como una espuma amarilla. EMBR (ESI): (calc.) 317,09 (hallado) 318,4 (MH)+.

30

Etapa 3: (E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluorobenzoato de metilo (103)

Se agitó una mezcla de compuesto 102 (0,59 g, 1,90 mmol), trietilamina (1,6 ml, 11,48 mmol), cianuro de potasio (0,061 g, 0,93 mmol) y 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (1 ml, 10,93 mmol) en metanol (15 ml) a 40°C durante 24 h, luego se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo en bruto resultante sobre ISCO (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título 103 (0,364 g, 56%) como un sólido amarillo. EMBR (ESI): (calc.) 347,10 (hallado) 348,4 (MH)+.

35

Etapa 4: (E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluoro-N-hidroxi-benzamida (104)

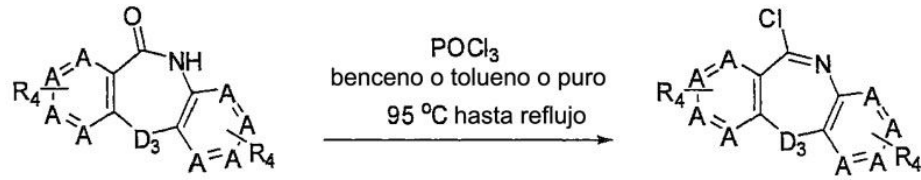
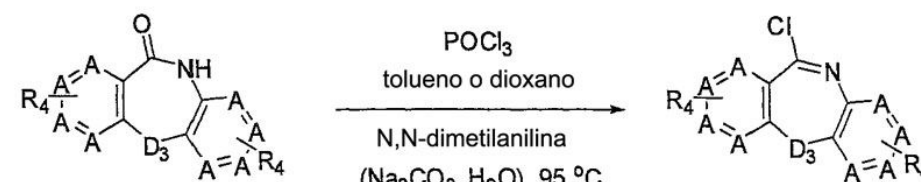
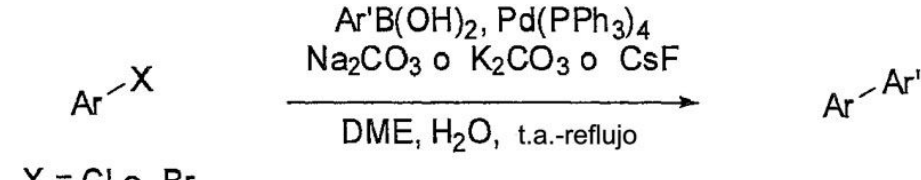
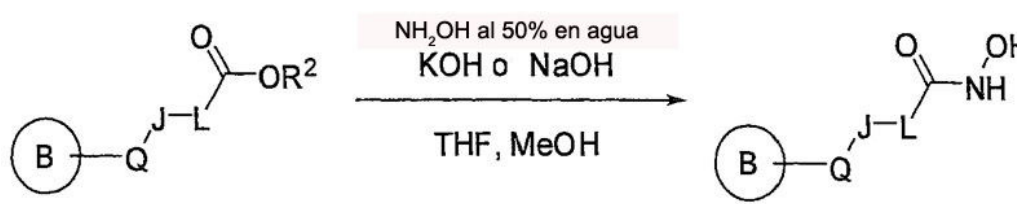
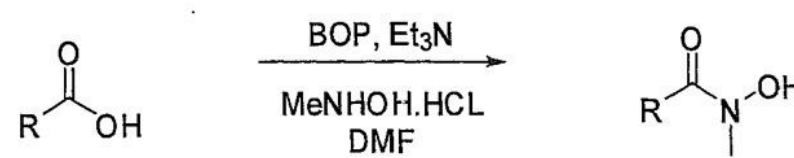
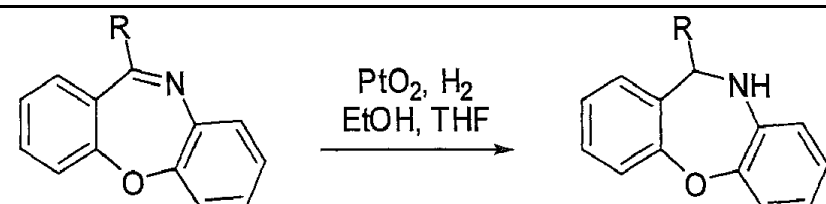
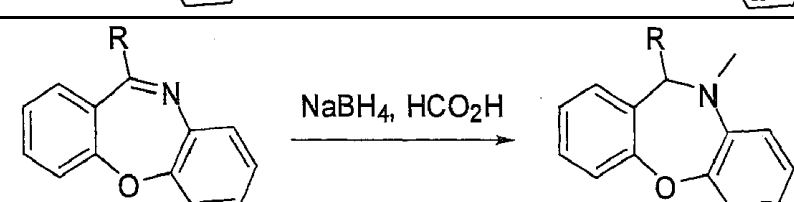
40

Usando el procedimiento C (tabla 1) con el compuesto 103, se obtuvo el compuesto del título 104 (0,357 g, 55%) como un sólido blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,93 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H),

7,79 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,08 (d, J = 7,6Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,3 (MH)+.

Tabla 1

5

Proc.	Esq.	Ej.	Etapa	Condiciones de reacción
A	1	1	1	 <p>POCl₃ benceno o tolueno o puro 95 °C hasta reflujo</p>
A	4	4	2	 <p>POCl₃ tolueno o dioxano N,N-dimetilanilina (Na₂CO₃, H₂O), 95 °C</p>
B	1	1	2	 <p>Ar'-X X = Cl o Br</p> <p>Ar'B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ Na₂CO₃ o K₂CO₃ o CsF DME, H₂O, t.a.-reflujo</p> <p>Ar'-Ar'</p>
C	1	1	3	 <p>NH₂OH al 50% en agua KOH o NaOH THF, MeOH</p>  <p>BOP, Et₃N MeNHOH.HCL DMF</p>
D	2	2	2	 <p>PtO₂, H₂ EtOH, THF</p>
E	3	3	1	 <p>NaBH₄, HCO₂H</p>

F	4	4	1	<p>Reaction: Diamine derivative + Diacid derivative $\xrightarrow[\text{Ph}_2\text{O}, 175^\circ\text{C}]{\text{tetraglima}, 220^\circ\text{C}}$ Cyclic urea derivative</p>
G G	5 19	5 20	1 3	<p>Reaction: $\text{R-NH}_2 + \text{Cl-CO-R}' \xrightarrow[\text{THF o EtOAc o DCM o puro, t.a. -160}^\circ\text{C}]{\text{DIPEA o Et}_3\text{N}}$ $\text{R-NH-CO-R}'$</p>
G	7	7	1	<p>Reaction: $\text{R-NH}_2 + \text{Cl-CO-R}' \xrightarrow[\text{Benceno o tolueno, t.a. -90}^\circ\text{C}]{\text{Piridina, DMAP}}$ $\text{R-NH-CO-R}'$</p>
				<p>Reaction: $\text{R-NH}_2 + \text{HO-CO-R}' \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{BOP, Et}_3\text{N}}$ $\text{R-NH-CO-R}'$</p>
H	5	5	2	<p>Reaction: Chloroamide derivative + Diacid derivative $\xrightarrow[\text{MeONa, tetraglima, 220}^\circ\text{C}]{\text{NaOH, DMF, 90-130}^\circ\text{C}}$ Cyclic urea derivative</p> <p>Alternative conditions: NaH, dioxano, reflujo</p>
I I	17 6	17 6	1 1	<p>Reaction: $\text{Ar-F} \xrightarrow[\text{t.a. -80}^\circ\text{C}]{\text{RNH}_2, \text{DMSO o puro}}$ Ar-NH-R</p>
I	8	8	7	<p>Reaction: $\text{Ar-X} \xrightarrow[\text{ACN, 80-90}^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3 \text{ o } \text{K}_2\text{CO}_3}$ Ar-O-R</p> <p>X = F o Cl</p>
				<p>Reaction: $\text{R}'\text{-X} \xrightarrow[\text{t.a. -60}^\circ\text{C}]{\text{ROH, Cs}_2\text{CO}_3, \text{Ace o DMF}}$ $\text{R}'\text{-O-R}$</p> <p>X = Br o Cl</p>
J	6	6	2	
J	12	12	2	
J	19	20	2	

J	18	19	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{MeOH o EtOH o THF o EtOAc}]{\text{H}_2, \text{Pd(C) 10\%}} \text{R-NH}_2$ $\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{EtOH, reflujo}]{\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}} \text{R-NH}_2$
J	22	23	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{MeOH, H}_2\text{O}]{\text{NH}_4\text{Cl, Zn}} \text{R-NH}_2$ $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 50 }^\circ\text{C}]{\text{H}_2, \text{Pd(C) NaOCHO}} \text{Ar}$ $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{EtOH}]{\text{H}_2, \text{Pd(C)}} \text{Ar}$
K	6	6	3	
L	7	7	2	$\text{R-O-CH}_2\text{-Ph} \xrightarrow{\text{HBr al 33\% / ACOH}} \text{R-OH}$
M	8	8	6	$\text{R-OMe} \xrightarrow[\text{-78 }^\circ\text{C hasta t.a.}]{\text{BBr}_3, \text{DCM}} \text{R-OH}$
N	9	9	2	$\text{R-NO}_2 \xrightarrow[\text{EtOH o MeOH o THF}]{\text{H}_2, 45-65 \text{ PSI Pd/C 10\%}} \text{R-NH}_2$
O	10	10	1	
P	11	11	3	

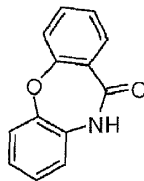
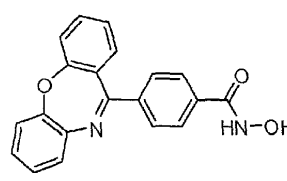
P	13	13	1	$\text{R-S-R}' \xrightarrow[\text{mCPBA, Et}_2\text{O, DCM}]{\text{CrO}_3, \text{H}_5\text{IO}_6, \text{ACN}} \text{R-S(=O)-R}'$ $\text{R-S-R}' \xrightarrow[\text{H}_5\text{IO}_6, \text{FeCl}_3, \text{ACN}]{\text{H}_2\text{O}_2, \text{AcOH, DCM}} \text{R-S(=O)-R}'$
Q	14	14	1	$\text{R-C(=O)OH} \xrightarrow[\text{MeOH, 70-95 }^\circ\text{C}]{\text{HCl y/o H}_2\text{SO}_4} \text{R-C(=O)OCH}_3$
R	15	15	6	$\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{EtOH, H}_2\text{O}]{\text{R}_2\text{NH, HCl}} \text{Ar-NR}_2$ $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{toluene, reflujo}]{\text{R}_2\text{NH, DIPEA (or Et}_3\text{N)}} \text{Ar-NR}_2$ $\text{Ar-Cl} \xrightarrow[\text{toluene, reflujo}]{\text{R}_2\text{NH, toluene, reflujo}} \text{Ar-NR}_2$
S	16	16	1	$\text{R-C(=O)OH} + \text{R}'\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{DCM o benceno}]{(\text{COCl})_2, \text{DMF, piridina}} \text{R-C(=O)NHR}'$ $\text{R-C(=O)OH} + \text{R}'\text{NH}_2 \xrightarrow{(\text{COCl})_2, \text{DMF, Et}_3\text{N, THF}} \text{R-C(=O)NHR}'$
T	17	17	4	$\text{Ar-C(=O)NHR}' \xrightarrow[\text{120-140 }^\circ\text{C}]{\text{NaH, piridina, reflujo}} \text{Ar-C(=O)N(R)R}'$ $\text{Ar-C(=O)NHR}' \xrightarrow[\text{120-140 }^\circ\text{C}]{\text{KHMDS, toluene}} \text{Ar-C(=O)N(R)R}'$ <p>X = Cl o F</p>
U	19	20	4	$\text{Ar-C(=O)NHR}' \xrightarrow[100-145\text{ }^\circ\text{C}]{\text{PPA o POCl}_3} \text{Ar-C(=O)N(R)R}'$
V	21	22	3	$\text{R-CHO} \xrightarrow[\text{Et}_3\text{N, KCN, MeOH, 40 }^\circ\text{C}]{\text{C(CH}_3)_2\text{OH-CN}} \text{R-C(=O)OCH}_3$
W	22	23	5	

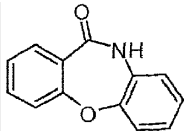
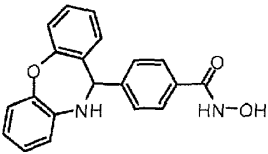
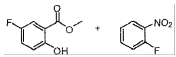
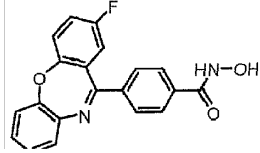
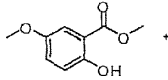
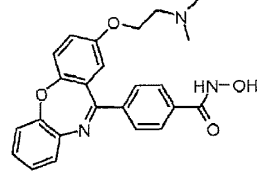
W	25	26	3	$\begin{array}{ccc} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}' & \xrightarrow[\text{DCM}]{\text{Me}_3\text{SnOH}} & \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ & \circ & \\ & \text{LiOH (o NaOH)} & \\ & \text{THF, MeOH (o EtOH)} & \\ \text{R}-\text{OAc} & \xrightarrow[\text{THF, MeOH (o EtOH)}]{\text{LiOH (o NaOH)}} & \text{R}-\text{OH} \end{array}$
X	22	23	6	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \xrightarrow[\text{HATU, Et}_3\text{N}]{\text{THP-O-NH}_2} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{O}-\text{THP}$
Y	22	23	7	$\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{O}-\text{THP} \xrightarrow[\text{THF, H}_2\text{O}]{\text{AcOH}} \text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{OH}$
Z	23	24	2	$\text{R}'-\text{N}(\text{H})-\text{R}'' + \text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''' \xrightarrow[\text{PhSiH}_3, \text{THF}]{\text{Bu}_2\text{SnCl}_2} \text{R}'-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{R}'''$
AA	24	25	1	$\text{B}-\text{NH}_2 \xrightarrow[\text{NaH, DMF}]{\text{O}_2-\text{S}-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2} \text{B}-\text{NH}-\text{N}=\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^2$ <p style="text-align: center;">o DME, 80°C o K₂CO₃, DME, 50°C</p>
AB	25	26	2	$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{O}_2\text{N})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S} \xrightarrow[100^\circ\text{C}]{\text{Fe, AcOH}} \text{R}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$
AC	25	26	4	$\text{Ar}-\text{CO}_2\text{H} \xrightarrow[\text{AcOH}]{\text{HgO}} \text{Ar}$

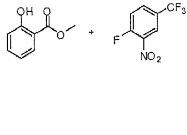
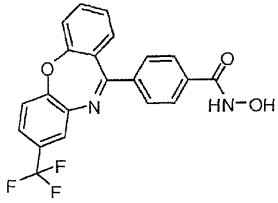
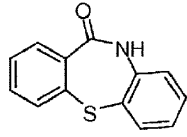
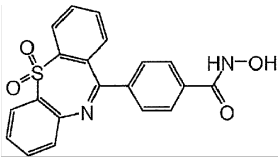
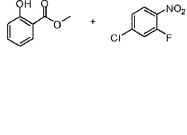
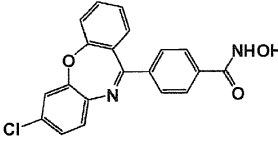
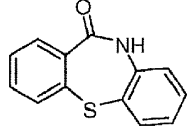
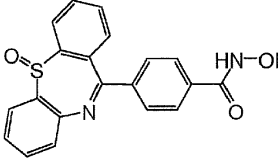
Los compuestos de la siguiente tabla de ejemplos (tabla 2) se preparan partiendo del material de partida correspondiente y siguiendo la secuencia preparativa (procedimiento general A a AC) indicada.

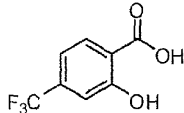
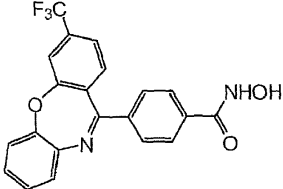
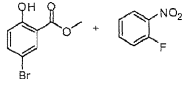
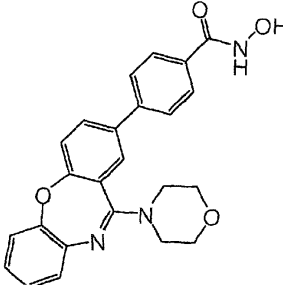
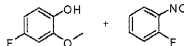
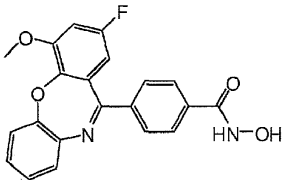
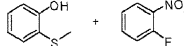
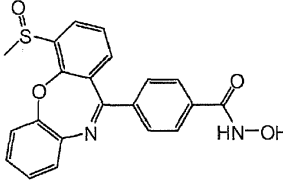
5

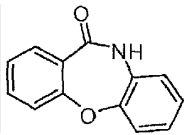
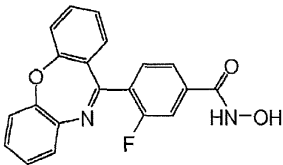
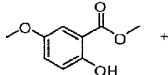
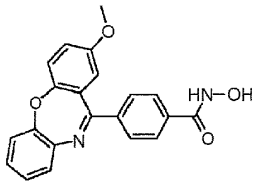
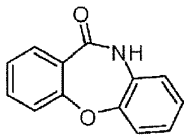
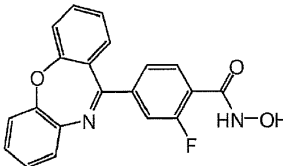
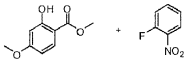
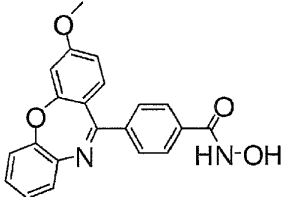
Tabla 2

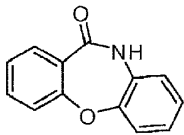
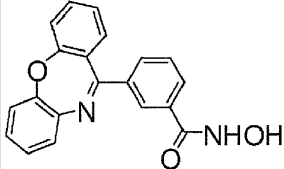
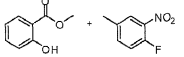
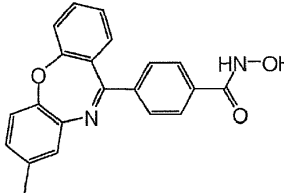
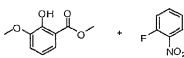
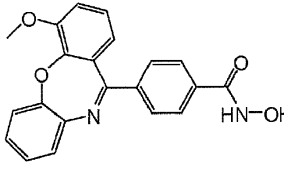
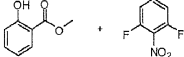
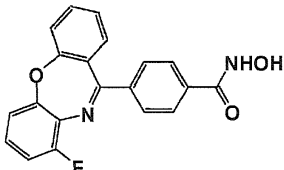
Ej.	Comp.	Material de partida	Estructura	Nombre	Caracterización	Secuencia preparativa
1	3			(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)-N-hidroxibenzamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,37 (s a, 1H), 9,14 (s a, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32-7,25	A, B, C

					(m, 4H), 7,17 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 330,1 (hallado) 331,4 (MH)+.	
2	6			4-(10,11-dihydrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)-N-hidroxibenzamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 11,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 7,6, 1,8Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,18 (td, J = 7,4, 1,2Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,0, 1,4Hz, 1H), 6,89-6,75 (m, 4H), 6,52-6,48 (m, 1H), 5,51 (d, J = 6,0Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 332,12 (hallado) 333,19 (MH)+	A, B, D, C
6	23			(Z)-4-(2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)-N-hidroxibenzamida	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,53-7,40 (m, 3H), 7,34-7,25 (m, 3H), 6,99 (dd, J = 8,6, 2,4Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,19 (MH)+	I, J, K, A, B, C
8	37			(Z)-4-(2-(2-(dimetilamino)-etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-yl)-N-hidroxibenzamida	(MeOH- <i>d</i> ₄) d(ppm) 1H: 7,91-7,86 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 5H), 6,70 (d, J = 3,2Hz, 1H), 4,11 (t, J = 5,2Hz, 2H), 3,12 (t, J = 5,2Hz, 2H), 2,61 (s, 6H) EMBR (ESI): (calc.) 417,17 (hallado) 418,47 (MH)+	I, J, K, A, B, M, I, C

9	43			(Z)-N-hidroxi-4-(8-(trifluorometil)-dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11-il)benzamida	<p>(dmsO)d(ppm) 1H: 11,38 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,95-7,84 (m, 4H), 7,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,7 y 1,4 Hz, 1H) EMBR (ESI): (calc.) 398,1 (hallado) 399,2 (MH)+</p>	I, N, K, A, B, C
11	49				<p>(DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 7,99 (dd, J = 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 6H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0, 0,8Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 378,40 (hallado) 379,1 (MH)+.</p>	A, B, P, C
12	55			(Z)-4-(7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	<p>(DMSO-d₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 364,06 (hallado) 365,1 (MH)+.</p>	I, J, K, A, B, C
13	57				<p>(DMSO-d₆) δ (ppm): 11,42 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,91-7,80 (m, 6H), 7,64-7,47 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,0Hz, 1H). EMBR (ESI):</p>	A, B, P, C

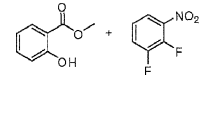
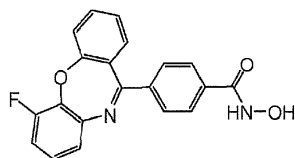
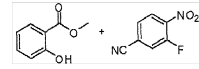
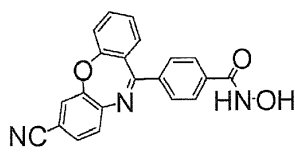
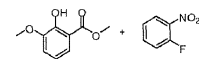
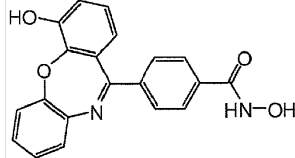
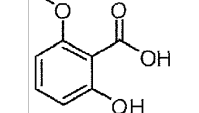
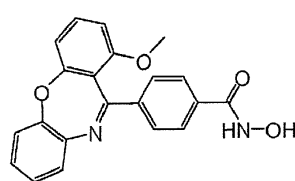
					(calc.) 362,07 (hallado) 363,3 (MH)+.	
14	64			(Z)-N-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)-dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,94-7,82 (m, 5H), 7,66 (d, J = 7,8 HZ, 1H), 7,48-7,39 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 2H). EMBR (ESI): (calc.) 398,09 (hallado) 399,4 (MH)+.	Q, I, J, K, A, B, C
15	71			(E)-N-hidroxi-4-(11-morfolinodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-2-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ ppm): 11,28 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 2,0Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,6Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,4Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,0, 1,2Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,03-6,99 (m, 1H), 3,08-3,07 (m, 4H), 3,55-3,54 (m, 4H). EMBR (ESI): (calc.) 415,15 (hallado) 416,6 (MH)+.	I, B, J, K, A, R, C
20	94			(Z)-4-(2-fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamid	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,88 (s, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,11 (dd, J = 2,8 Hz, 10,4 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 378,10 (hallado) 377,3 (MH)-.	I, J, G, U, C
21	100			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfonil)-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 4H), 7,52 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 3,06 (s,	I, J, G, U, P, C

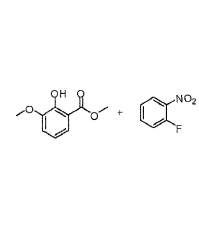
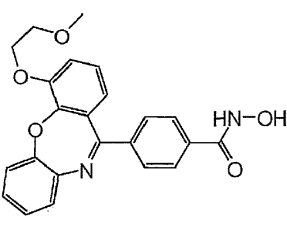
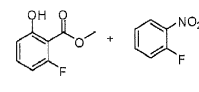
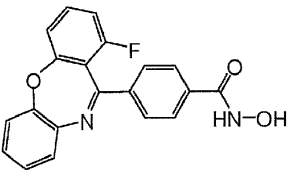
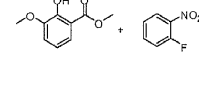
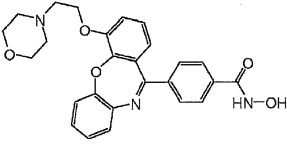
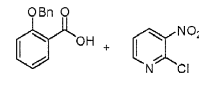
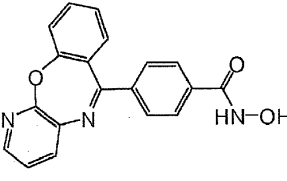
					3H). EM (m/z): 391,4 (M-H).	
22	104			(E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluoro-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ ppm): 11,47 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,93 (t, J = 7,6Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,4, 1,6, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 4H), 7,08 (d, J = 7,6Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,3 (MH)+.	A, B, V, C
27	125			(Z)-N-hidroxi-4-(2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) d(ppm) 1H: 11,38 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,89 (s, 4H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,32-7,25 (m, 3H), 7,21 (dd, J = 9,2, 3,4Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,8Hz, 1H), 3,65 (s, 3H) EMBR (ESI): (calc.) 360,36 (hallado) 361,09	I, J, K, A, B, C
28	126			(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-2-fluoro-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) d(ppm) 1H: 11,12 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 3H), 7,59 - 7,56 (m, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,25 (m, 4H), 7,22 - 7,19 (m, 1H) EMBR (ESI): (calc.) 348,1 (hallado) 349,2 (MH)+	A, B, C
29	127			(Z)-N-hidroxi-4-(3-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(MeOH-d ₄) δ (ppm): 7,85 (dd, J = 8,4 Hz, 10,2 Hz, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.)	I, N, K, A, B, C

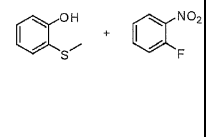
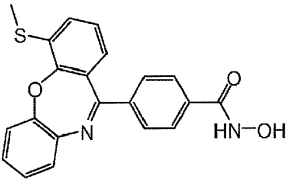
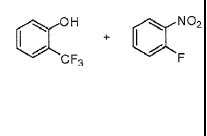
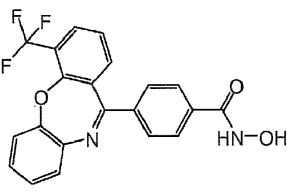
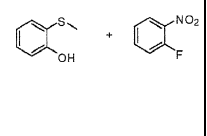
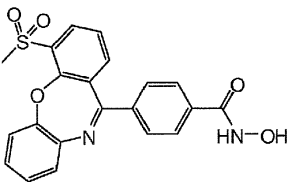
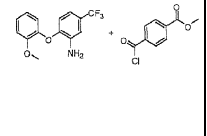
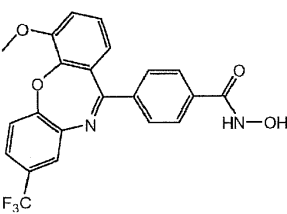
					360,11 (hallado) 359,00 (M)-	
30	128			(Z)-3- (dibenzo[b,f][1,4]- oxazepin-11-il)-N- hidroxibenzamida	(MeOH-d ₄) δ (ppm): 8,22 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96-7,86 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,45- 7,40 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 4H), 7,10 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 330,3 (hallado) 331,4 (MH)+	A, B, C
31	129			(Z)-N-hidroxi-4-(8- metildibenzo- [b,f][1,4]oxazepin- 11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ ppm): 11,38 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,65-7,61 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 0,8Hz, 1H), 7,29-7,15 (m, 4H), 7,07 (ddd, J = 8,2, 2,4, 0,8, 1H), 2,29 (s, 3H).). EMBR (ESI): (calc.) 344,12 (hallado) 345,4 (MH)+	I, J, K, A, B, C
32	130			(Z)-N-hidroxi-4-(4- metoxidibenzo- [b,f][1,4]oxazepin- 11-il)benzamida	(MeOH-d ₄) δ ppm): 7,86 (s, 4H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,14 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 360,11 (hallado) 359,2 (MH)-	I, J, K, A, B, C
33	131			(Z)-4-(9- fluorodibenzo- [b,f][1,4]oxazepin- 11-il)-N- hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,40 (m, 1H), 9,20 (m, 1H), 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,25- 7,14 (m, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 348,3	I, N, K, A, B, C

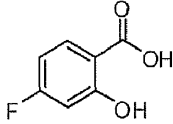
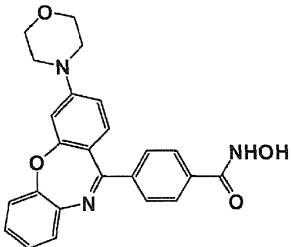
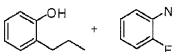
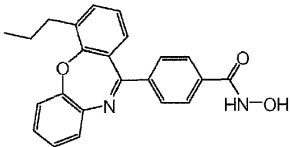
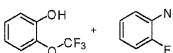
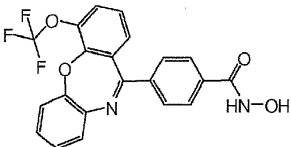
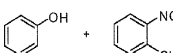
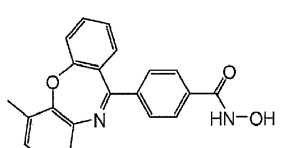
					(hallado) 349,4 (MH)+	
34	132			(Z)-N-hidroxi-4-(7-(trifluorometil)-dibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,93-7,82 (m, 4H), 7,76 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 398,09 (hallado) 399,1 (MH)+	I, J, K, A, B, C
35	133			(Z)-4-(2-clorodibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,38 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45-7,70 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 3H), 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 364,06 (hallado) 365,3 (MH)+	I, J, K, A, B, C
36	134			(Z)-4-(8-cianodibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,93-7,85 (m, 5H), 7,79 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 355,10 (hallado) 356,2 (MH)+	I, J, K, A, B, C
37	135			(Z)-N-hidroxi-4-(4-metildibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,84 (s, 4H), 7,46 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (t, J = 7,6	I, J, K, A, B, C

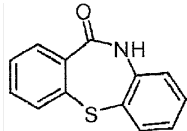
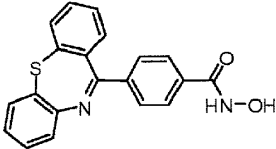
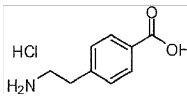
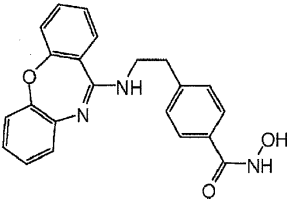
					Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 344,12 (hallado) 343,2 (MH)-	
38	136			(Z)-N-hidroxi-4-(3-metildibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,85 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 2,40 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 344,12 (hallado) 343,3 (MH)-	I, J, K, A, B, C
39	137			(Z)-4-(benzo[b]tieno[2,3-f][1,4]oxazepin-10-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 3H), 7,88 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,41 (dd, J = 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,2Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 336,36 (hallado) 337,2 (MH)+	I, J, K, A, B, C
40	138			(Z)-4-(3-fluorodibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,39 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,83 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 4H), 7,21-7,16 (td, J = 8,4Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,3 (MH)+	I, J, K, A, B, C
41	139			(Z)-4-(8-clorodibenzo-[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,86 (s, 4H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,18 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 364,06 (hallado) 363,3	I, J, K, A, B, C

42	140			(Z)-4-(6-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(MH)- (DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,40 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,84 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,29-7,22 (m, 4H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,4 (MH)+	I, J, K, A, B, C
43	141			(Z)-4-(7-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,6Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,0, 0,8Hz, 1H), 7,35 (td, J = 7,6, 1,2Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 355,10 (hallado) 356,4 (MH)+	I, J, K, A, B, C
44	142			(Z)-N-hidroxi-4-(4-hidroxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,86 (s, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 346,10 (hallado) 345,3 (MH)-	I, J, K, A, B, M, C
45	143			(Z)-N-hidroxi-4-(1-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,34 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,58 (t, J = 8,0Hz, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 7,03-	Q, I, J, K, A, B, C

					6,99 (m, 2H), 3,47 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 360,11 (hallado) 361,2 (MH)+	
46	144			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-metoxietoxi)-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,84 (m, 4H), 7,22-7,41 (m, 5H), 7,13 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,8 Hz, 12H), 3,51 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 404,14 (hallado) 403,4 (MH)-	I, J, K, A, B, M, I, C
47	145			(Z)-4-(1-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 4H), 7,22 (t, J = 8,8Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 348,09 (hallado) 349,4 (MH)+	I, J, A, B, C
48	146			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-morfolinoetoxi)-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,87 (s, 4H), 7,10-7,40 (m, 6H), 6,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,77 (s, 4H), 2,97 (s, 2H), 2,73 (s, 4H). EMBR (ESI): (calc.) 459,18 (hallado) 458,6 (MH)-	I, J, K, A, B, M, I, C
49	147			(Z)-4-(benzo[f]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-6-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,41 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 4,4, 1,6Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 7,6, 2,0Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,47-7,42	S, L, H, A, B, C

					(m, 2H), 7,35 (td, J = 7,8, 0,8Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,0, 1,6Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 331,10 (hallado) 332,4 (MH)+	
50	148			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metiltio)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,86 (s, 4H), 7,42 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,20 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 376,09 (hallado) 375,3 (MH)-	I, J, G, U, C
51	149			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,81-7,93 (m, 5H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,27-7,32 (m, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 398,09 (hallado) 397,5 (MH)-	I, J, G, U, C
53	151			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfonyl)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 8,19 (dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,82 (q, J = 9,6 Hz, 4H), 7,68 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 3,51 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 408,08 (hallado) 407,4 (MH)-	I, J, G, U, P, C
55	153			(Z)-N-hidroxi-4-(4-netoxi-8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,89 (dd, J = 8,4 Hz, 12,4 Hz, 4H), 7,69 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 428,10 (hallado) 427,3 (MH)-	G, U, C

56	154			(Z)-N-hidroxi-4-(3-morfolinodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,35 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9 y 2,5 Hz, 1H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,30-3,23 (m, 4H). EMBR (ESI): (calc.) 415,15 (hallado) 416,5 (MH)+	I, J, K, I, A, B, C
57	155			(Z)-N-hidroxi-4-(4-propildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,84 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,13 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,6 Hz, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 372,15 (hallado) 371,4 (MH)-	I, J, G, U, C
58	156			(Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(CD ₃ OD) δ (ppm): 7,88 (s, 4H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,23-7,33 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H). EMBR (ESI): (calc.) 414,08 (hallado) 413,4 (MH)-	I, J, G, U, C
59	157			(Z)-N-hidroxi-4-(6-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	(DMSO-d ₆) δ (ppm): 11,38 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,4Hz, 2H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,0Hz, 1H), 7,30 (td, J = 7,6, 0,8Hz, 1H), 7,25-7,13 (m,	I, J, G, U, C

					4H), 2,48 (s, 3H). EMBR (ESI): (calc.) 344,12 (hallado) 345,4 (MH)+	
63	161			(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]-thiazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d6) δ (ppm): 11,37 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,8Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,0, 1,0, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,23-7,16 (m, 2H). EMBR (ESI): (calc.) 346,08 (hallado) 347,24 (MH)+.	A,B,C
68	166			(E)-4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11-ilamino)etil)-N-hidroxibenzamida	(DMSO-d6) δ (ppm): 8,29 (s, 0,65H, sal de FA), 7,73 (d, J = 8,0Hz, 2H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,0Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,6, 1,0Hz, 1H), 7,23-7,10 (m, 4H), 3,85 (t, J = 7,2Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,2Hz, 2H). EMBR (ESI): (calc.) 373,14 (hallado) 374,5 (MH)+.	Q, R, C

Composiciones

- En un segundo aspecto, la invención proporciona composiciones que comprenden un inhibidor de histona desacetilasa según la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Pueden formularse compuestos de la invención mediante cualquier método conocido en la técnica y pueden prepararse para su administración por cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones preferidas, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En otras determinadas realizaciones preferidas, la administración puede ser preferiblemente por la vía oral. Las composiciones pueden estar en cualquier forma, incluyendo pero sin limitarse a, disoluciones o suspensiones líquidas; para administración oral, las formulaciones pueden estar en forma de comprimidos o cápsulas; y para formulaciones intranasales, en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles. Las composiciones de la invención pueden administrarse de manera sistémica o local.
- Las características del portador dependerán de la vía de administración. Tal como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" significa un material no tóxico que es compatible con un sistema biológico tal como una célula, cultivo celular, tejido u organismo, y que no interfiere con la eficacia de la actividad biológica del/de los principio(s) activo(s). Por tanto, las composiciones según la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizadores, solubilizantes u otros materiales bien conocidos en la técnica. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables se describe en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” pretende significar sales que conservan la actividad biológica deseada de los compuestos definidos anteriormente y presentan efectos toxicológicos no deseados mínimos o ausentes. Los ejemplos de tales sales incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico. Los compuestos también pueden administrarse como sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de fórmula $-NR^+ + Z^-$, en la que R es hidrógeno, alquilo o bencilo, y Z es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato). Tal como se usa en el presente documento, el término “sal” también pretende abarcar complejos, tales como con un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para suministrar una cantidad eficaz para la inhibición sin provocar efectos tóxicos graves. El intervalo de dosificación eficaz de los derivados farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del compuesto original que va a suministrarse. Si el derivado presenta actividad por sí mismo, la dosificación eficaz puede estimarse como anteriormente usando el peso del derivado, o mediante otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

En determinadas realizaciones preferidas del segundo aspecto de la invención, la composición comprende además un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de un gen de histona desacetilasa. El uso combinado de un inhibidor al nivel de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido antisentido) y un inhibidor al nivel de proteína (es decir, inhibidor de la actividad enzimática histona desacetilasa) da como resultado un efecto inhibidor mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de los inhibidores requeridas para obtener un efecto inhibidor dado en comparación con las cantidades necesarias cuando se usa cualquiera individualmente. El oligonucleótido antisentido según este aspecto de la invención es complementario a regiones de ARN o ADN bicatenario que codifican para una o más de, por ejemplo, HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11 (véanse por ejemplo, el número de registro de GenBank U50079 para HDAC-1, el número de registro de GenBank U31814 para HDAC-2 y el número de registro de GenBank U75697 para HDAC-3).

35 Inhibición de histona desacetilasa

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa, que comprende poner en contacto la histona desacetilasa con una cantidad eficaz para la inhibición de un inhibidor de histona desacetilasa de la presente invención.

Se describe un método de inhibición de histona desacetilasa en una célula, que comprende poner en contacto la célula en la que se desea la inhibición de histona desacetilasa con una cantidad eficaz para la inhibición de un inhibidor de histona desacetilasa, o una composición del mismo, según la presente invención.

Debido a que los compuestos de la invención inhiben histona desacetilasa, son herramientas de investigación útiles para el estudio *in vitro* de histona desacetilasas y su papel en procesos biológicos.

La medición de la actividad enzimática de una histona desacetilasa puede lograrse usando metodologías conocidas. Por ejemplo, Yoshida *et al.*, J Biol. Chem., 265: 17174-17179 (1990), describen la evaluación de la actividad enzimática histona desacetilasa mediante la detección de histonas acetiladas en células tratadas con tricostatina A. Taunton *et al.*, Science, 272: 408-411 (1996), de manera similar describen métodos para medir la actividad enzimática histona desacetilasa usando HDAC-1 endógena y recombinante.

En algunas realizaciones preferidas, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona con y reduce la actividad de todas las histona desacetilasas en una célula. En algunas otras realizaciones preferidas según este aspecto de la invención, el inhibidor de histona desacetilasa interacciona con y reduce la actividad de menos de todas las histona desacetilasas en la célula. En determinadas realizaciones preferidas, el inhibidor interacciona con y reduce la actividad de una histona desacetilasa (por ejemplo, HDAC-1), pero no interacciona con ni reduce las actividades de otras histona desacetilasas (por ejemplo, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11).

El término “cantidad eficaz para la inhibición” pretende indicar una dosificación suficiente para provocar la inhibición de la actividad histona desacetilasa en una célula, célula que puede estar en un organismo multicelular. El organismo multicelular puede ser una planta o un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Si está en un organismo multicelular, el método según este aspecto de la invención comprende administrar al organismo un compuesto o una composición según la presente invención. La administración puede ser por

cualquier vía, incluyendo, sin limitación, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarrectal. En determinadas realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un entorno hospitalario. En otras determinadas realizaciones preferidas, la administración puede ser preferiblemente por la vía oral.

5 En determinadas realizaciones preferidas del tercer aspecto de la invención, el método comprende además poner en contacto una enzima histona desacetilasa o una célula que expresa actividad histona desacetilasa con un oligonucleótido antisentido que inhibe la expresión de un gen de histona desacetilasa. El uso combinado de un
10 inhibidor al nivel de ácido nucleico (por ejemplo, oligonucleótido antisentido) y un inhibidor al nivel de proteína (es decir, inhibidor de la actividad enzimática histona desacetilasa) da como resultado un efecto inhibidor mejorado, reduciendo de ese modo las cantidades de los inhibidores requeridas para obtener un efecto inhibidor dado en comparación con las cantidades necesarias cuando se usa cualquiera individualmente. Los oligonucleótidos antisentido según este aspecto de la invención son complementarios a regiones de ARN o ADN bicatenario que codifican, por ejemplo, para HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9,
15 HDAC-10 y HDAC-11 (véanse por ejemplo, el número de registro de GenBank U50079 para HDAC-1, el número de registro de GenBank U31814 para HDAC-2 y el número de registro de GenBank U75697 para HDAC-3).

Para los fines de la invención, el término "oligonucleótido" incluye polímeros de dos o más desoxirribonucleósidos, ribonucleósidos o residuos de ribonucleósido 2'-sustituídos, o cualquier combinación de los mismos.
20 Preferiblemente, tales oligonucleótidos tienen de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 100 residuos de nucleósido, más preferiblemente desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 50 residuos de nucleósido y lo más preferiblemente desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 30 residuos de nucleósido. Los residuos de nucleósido pueden acoplarse entre sí mediante cualquiera de los numerosos enlaces internucleosídicos conocidos. Tales enlaces internucleosídicos incluyen sin limitación, enlaces internucleosídicos fosforotioato,
25 fosforoditioato, alquilfosfonato, alquilfosfonotioato, fosfotriéster, fosforamidato, siloxano, carbonato, carboximetiléster, acetamidato, carbamato, tioéter, fosforamidato con puente, metilfosfonato con puente, fosforotioato con puente y sulfona. En determinadas realizaciones preferidas, estos enlaces internucleosídicos pueden ser enlaces fosfodiéster, fosfotriéster, fosforotioato o fosforamidato, o combinaciones de los mismos. El término oligonucleótido también abarca tales polímeros que tienen bases o azúcares modificados químicamente y/o que tienen sustituyentes
30 adicionales, incluyendo sin limitación, grupos lipófilos, agentes intercalantes, diaminas y adamantano.

Para los fines de la invención, el término "ribonucleósido 2'-sustituído" incluye ribonucleósidos en los que el grupo hidroxilo en la posición 2' del resto pentosa está sustituido produciendo un ribonucleósido 2'-O-sustituído.
35 Preferiblemente, tal sustitución es con un grupo alquilo inferior que contiene 1-6 átomos de carbono saturados o insaturados, o con un grupo arilo o alilo que tiene 2-6 átomos de carbono, en los que tal grupo alquilo, arilo o alilo puede no estar sustituido o puede estar sustituido, por ejemplo, con grupos halo, hidroxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, acilo, aciloxilo, alcoxilo, carboxilo, carbalcoxilo o amino. El término "ribonucleósido 2'-sustituído" también incluye ribonucleósidos en los que el grupo 2'-hidroxilo se reemplaza por un grupo amino o por un grupo halo, preferiblemente flúor.

40 Los oligonucleótidos antisentido particularmente preferidos utilizados en este aspecto de la invención incluyen oligonucleótidos quiméricos y oligonucleótidos híbridos.

Para los fines de la invención, un "oligonucleótido quimérico" se refiere a un oligonucleótido que tiene más de un tipo de enlace internucleosídico. Un ejemplo preferido de un oligonucleótido quimérico de este tipo es un oligonucleótido quimérico que comprende una región de fosforotioato, fosfodiéster o fosforoditioato, preferiblemente que comprende de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 nucleótidos, y una región de alquilfosfonato o alquilfosfonotioato (véanse por ejemplo, Pederson *et al.* patentes estadounidenses n.ºs 5.635.377 y 5.366.878).
45 Preferiblemente, tales oligonucleótidos quiméricos contienen al menos tres enlaces internucleosídicos consecutivos seleccionados de enlaces fosfodiéster y fosforotioato, o combinaciones de los mismos.

Para los fines de la invención, un "oligonucleótido híbrido" se refiere a un oligonucleótido que tiene más de un tipo de nucleósido. Un ejemplo preferido de un oligonucleótido híbrido de este tipo comprende un ribonucleótido o región de ribonucleótido 2'-sustituído, preferiblemente que comprende de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente
55 12 nucleótidos 2'-sustituídos, y una región de desoxirribonucleótido. Preferiblemente, un oligonucleótido híbrido de este tipo contiene al menos tres desoxirribonucleósidos consecutivos y también contiene ribonucleósidos, ribonucleósidos 2'-sustituídos, preferiblemente ribonucleósidos 2'-O-sustituídos, o combinaciones de los mismos (véase por ejemplo, Metelev y Agrawal, patente estadounidense n.º 5.652.355).

60 La secuencia de nucleótidos y estructura química exactas de un oligonucleótido antisentido utilizado en la invención puede variarse, siempre que el oligonucleótido conserve su capacidad para inhibir la expresión del gen de interés. Esto se determina fácilmente sometiendo a prueba si el oligonucleótido antisentido particular es activo. Los ensayos útiles para este fin incluyen cuantificar el ARNm que codifica para un producto del gen, una análisis de inmunotransferencia de tipo Western para el producto del gen, un ensayo de actividad para un producto génico
65 enzimáticamente activo, o un ensayo de crecimiento en agar blando, o un ensayo de constructo de gen indicador, o un ensayo de crecimiento tumoral *in vivo*, todos los cuales se conocen en la técnica, o son tal como se describe en

detalle en esta memoria descriptiva o en, por ejemplo, Ramchandani *et al.* (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 684-689.

5 Los oligonucleótidos antisentido utilizados en la invención pueden sintetizarse convenientemente sobre un soporte sólido adecuado usando enfoques químicos bien conocidos, incluyendo química de H-fosfonato, química de fosforamidita o una combinación de química de H-fosfonato y química de fosforamidita (es decir, química de H-fosfonato durante algunos ciclos y química de fosforamidita durante otros ciclos). Los soportes sólidos adecuados incluyen cualquiera de los soportes sólidos convencionales usados para la síntesis de oligonucleótidos en fase sólida, tales como vidrio de poro controlado (CPG) (véase, por ejemplo, Pon, R.T. (1993) *Methods in Molec. Biol.* 20: 10 465-496).

15 Los oligonucleótidos particularmente preferidos tienen secuencias de nucleótidos de desde aproximadamente 13 hasta aproximadamente 35 nucleótidos que incluyen las secuencias de nucleótidos mostradas en la tabla 44. Aun oligonucleótidos particularmente preferidos adicionales tienen secuencias de nucleótidos de desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 26 nucleótidos que incluyen las secuencias de nucleótidos mostradas en la tabla 7.

Oligo	Diana	Número de registro	Posición de nucleótido	Secuencia	Posición dentro del gen	Seq ID No.
HDAC1 AS1	HDAC1 humana	U50079	1585-1604	5'-GAAACGTGAGGGACTCAGCA-3'	3'-UTR	Seq ID No:1
HDAC1 AS2	HDAC1 humana	U50079	1565-1584	5'-GGAAGCCAGAGCTGGAGAGG-3'	3'-UTR	Seq ID No:2
HDAC2 AS	HDAC2 Humana	U31814	1643-1622	5'-GCTGAGCTGTTCTGATTTGG-3'	3'-UTR	Seq ID No:3
HDAC3 AS	HDAC3 humana	AF039703	1276-1295	5'-CGCTTTCCTTGTCATTGACA-3'	3'-UTR	Seq ID No:4
HDAC4 AS1	HDAC4 humana	AB006626	514-33	5-GCTGCCTGCCGTGCCACCC-3'	5'-UTR	Seq ID No:5
HDAC4 AS2	HDAC4 humana	AB006626	7710-29	5'-TACAGTCCATGCAACCTCCA-3'	3'-UTR	Seq ID No:6
HDAC5 AS	HDAC5 humana	AF039691	2663-2682	5'-CTTCGGTCTCACCTGCTTGG-3'	3'-UTR	Seq ID No:7
HDAC6 AS	HDAC6 humana	AJ011972	3791-3810	5'-CAGGCTGGAATGAGCTACAG-3'	3'-UTR	Seq ID No:8
HDAC7 AS	HDAC7 humana	AF239243	2896-2915	5'-CTTCAGCCAGGATGCCACACA-3'	3'-UTR	Seq ID No:9
HDAC8 AS1	HDAC8 humana	AF230097	51-70	5'-CTCCGGCTCCTCCATCTTCC-3'	5'-UTR	Seq ID No:10
HDAC8 AS2	HDAC8 humana	AF230097	1328-1347	5'-AGCCAGCTGCCACTTGATGC-3'	3'-UTR	Seq ID No:11

20 En determinadas realizaciones preferidas de la invención, el oligonucleótido antisentido y el inhibidor de HDAC de la presente invención se administran por separado a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Por ejemplo, el oligonucleótido antisentido puede administrarse al mamífero antes de la administración al mamífero del inhibidor de HDAC de la presente invención. El mamífero puede recibir una o más dosificaciones de oligonucleótido antisentido antes de recibir una o más dosificaciones del inhibidor de HDAC de la presente invención.

25 En otra realización, el inhibidor de HDAC de la presente invención puede administrarse al mamífero antes de la administración del oligonucleótido antisentido. El mamífero puede recibir una o más dosificaciones del inhibidor de HDAC de la presente invención antes de recibir una o más dosificaciones de oligonucleótido antisentido.

30 En otras determinadas realizaciones preferidas de la presente invención, el inhibidor de HDAC de la presente invención puede administrarse junto con otro inhibidor de HDAC conocido en la técnica o que se descubrirá. Administración de tal(es) inhibidor(es) de HDAC puede realizarse secuencial o simultáneamente. En determinadas realizaciones preferidas de la presente invención la composición comprende un inhibidor de HDAC de la presente invención y/o un oligonucleótido antisentido y/u otro inhibidor de HDAC conocido en la técnica o que se descubrirá. Los principios activos de tales composiciones actúan preferiblemente de manera sinérgica produciendo un efecto

terapéutico.

En determinadas realizaciones, el inhibidor de HDAC conocido se selecciona del grupo que consiste en, pero no se limita a, tricostatina A, depudecina, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida, FR901228, EM-27-275, CI-994, butirato de sodio, MGCD0103 y los compuestos hallados en los documentos WO 2003/024448, WO 2004/069823, WO 2001/038322, US 6.541.661, WO 01/70675, WO 2004/035525 y WO 2005/030705.

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar adicionalmente determinadas realizaciones preferidas de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

EJEMPLOS DE ENSAYO

Ejemplo de ensayo 1

Inhibición de la actividad enzimática histona desacetilasa

Se usa el siguiente protocolo para someter a ensayo los compuestos de la invención. En el ensayo, el tampón usado es HEPES 25 mM, pH 8,0, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, MgCl₂ 1 mM y el sustrato es Boc-Lys(Ac)-AMC en una disolución de reserva 50 mM en DMSO. La disolución de reserva de enzima es 4,08 µg/ml en tampón.

Se preincuban los compuestos (2 µl en DMSO diluido hasta 13 µl en tampón para la transferencia a la placa de ensayo) con enzima (20 µl de 4,08 µg/ml) durante 10 minutos a temperatura ambiente (volumen de preincubación de 35 µl). Se preincuba la mezcla durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se inicia la reacción llevando la temperatura hasta 37°C y añadiendo 16 µl de sustrato. El volumen total de la reacción es de 50 µl. Se detiene la reacción tras 20 minutos mediante la adición de 50 µl de revelador, preparado según las indicaciones de Biomol (revelador Fluor-de-Lys, n.º de cat. KI-105). Se incuba una placa en la oscuridad durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de la lectura (λ_{Ex} =360 nm, λ_{Em} =470 nm, filtro de corte a 435 nm).

Todos los compuestos mostrados a modo de ejemplo tienen un valor de CI_{50} inferior o igual a 10 µM contra una o más de HDAC-1, HDAC-2, HDAC-3, HDAC-4, HDAC-5, HDAC-6, HDAC-7, HDAC-8, HDAC-9, HDAC-10 y HDAC-11. Las tablas 8, 9 y 10 muestran ejemplos seleccionados. En las tablas 8, 9 y 10, $A \leq 0,05 \mu M$; $0,05 \mu M < B \leq 0,1 \mu M$; $0,1 \mu M < C \leq 1 \mu M$; y $1 \mu M < D \leq 10 \mu M$.

Ejemplo de ensayo 2

Ensayo de inhibición de histona desacetilasa (HDAC) en células completas en cultivos corticales primarios de ratón

Se establecen cultivos neocorticales primarios a través de la disección del neocórtex de embriones E17 recogidos de ratones Balb/C preñados. Tras la disección, se someten muestras de tejido neocortical a digestión mediante incubación a 37°C durante 10 minutos en medio de disección (1xHBSS/HEPES 10 mM/piruvato de sodio 1 mM) complementado con tripsina (al 0,25%) y ADNasa I (al 0,1%). Se lava el tejido digerido y se resuspende en medio de siembra en placa (NeuroBasal/HS al 10%/L-glutamina 0,5 mM (Invitrogen Corporation)) para la trituración. Se añade medio de siembra en placa adicional, y se pasa el contenido sobre un filtro de células de 70 µm. Se cuantifica la densidad celular usando un hemocitómetro, y se realizan diluciones para permitir la siembra en placa de 50000 células/pocillo/100 µl en placas recubiertas con PDL de 96 pocillos. Se incuban las placas durante 4-5 horas en un incubador a 37°C/el 5% de CO₂, tiempo tras el que se intercambia el volumen completo por medio de alimentación (NeuroBasal/complemento libre de suero B-27 al 2%/L-glutamina 0,5 mM/penicilina-estreptomina al 1% (Invitrogen Corporation)). Se someten los cultivos a dos intercambios por medio de alimentación nuevo del 50% a los 3 días *in vitro* (DIV3), y de nuevo a DIV7.

Se resuspenden los compuestos para las pruebas en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyen adicionalmente en DMSO para una curva de dosis-respuesta de diez puntos, con controles apropiados. Se somete a ensayo cada placa madre por triplicado. Se transfieren 3,5 ul/pocillo de la placa de dilución madre a una placa hija de fondo redondo de 96 pocillos, a la que se le añaden 175 ul/pocillo de medio de alimentación calentado y se mezcla concienzudamente. Se nivelan tres placas de cultivo DIV9 hasta 50 ul/pocillo, sobre cada una de las cuales se han dispuesto 50 ul/pocillo de la placa hija diluida. Se devuelven las placas al incubador a 37°C/el 5% de CO₂ durante 16-18 horas.

La siguiente etapa del ensayo implica la exposición de un sustrato colorimétrico de HDAC, que comprende una cadena lateral de lisina acetilada, a los cultivos neuronales tratados con compuestos. Basándose en la capacidad del compuesto para inhibir la actividad HDAC en los cultivos neuronales, se desacetila el sustrato por las HDAC, y posteriormente se sensibiliza. Se prepara una disolución de sustrato BOC-Lys(Ac)-AMC (Bachem Bioscience, Inc.) 7,5 mM preparando una dilución 1:1 de BOC-Lys(Ac)-AMC 15 mM con tampón de ensayo de HDAC (Tris-Cl 25 mM/NaCl 137 mM/KCl 2,7 mM/MgCl₂ 1 mM). Se nivelan de nuevo las placas de cultivo incubadas con compuestos hasta 50 ul/pocillo y se añaden 2 ul/pocillo de sustrato BOC-Lys(Ac)-AMC 7,5 mM y se mezcla

concienzudamente. Se devuelven las placas al incubador a 37°C/el 5% de CO₂ durante 1 hora.

5 La adición final a las placas de cultivo supone el tratamiento con un revelador a base de Fluor de Lys™ (BIOMOL Research Laboratories, Inc.) para producir un fluoróforo, que se analiza usando un espectrofotómetro. Se prepara la disolución de revelador (1x Fluor de Lys™/NP-40 al 1%/TSA 1 uM en disolución de tampón de HDAC), y se añaden 50 ul/pocillo a cada uno de los pocillos de las placas de cultivo. Se añade normalmente tricostatina A como "compuesto de parada de inhibidor" para HDAC de clase I y II. Se devuelven las placas al incubador a 37°C/el 5% de CO₂ durante 10-15 minutos, tiempo tras el cual se retiran y se ponen en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5-10 minutos. Se leen las placas, y se usan los resultados para determinar la actividad de HDAC en tanto por ciento de cada compuesto en comparación con controles de DMSO, y posteriormente, se usan para calcular los valores de CI₅₀ correspondientes.

Ejemplo de ensayo 3

15 Análisis de la acetilación de histonas *ex vivo* por medio de inmunotransferencia de tipo Western de hígado de ratón y tejidos estriatales de ratones a los que se les dosificaron por vía oral inhibidores de histona desacetilasa (HDAC)

20 Se transfieren muestras estriatales y de hígado pesadas previamente desde -80°C hasta hielo húmedo para procesarse para la homogeneización de tejidos. Para las muestras de hígado, se añade un exceso de 20 veces de tampón de muestra 1x XT LDS (Bio-Rad Laboratories, Inc.) enfriado con respecto al peso de cada muestra de hígado individual, y un exceso de 10 veces con respecto al peso de las muestras estriatales. Tras añadir perlas de zirconia-sílice de 1,0 mm (BioSpec Products, Inc.) a cada muestra, se cargan los tubos en el aparato Mini-Beadbeater™ (BioSpec Products, Inc.), se homogeneizan las muestras de hígado durante 4 minutos y las muestras estriatales durante 3 minutos.

25 Se calientan entonces los homogenizados rescatados a 95°C durante 10-15 minutos, se agitan con vórtex brevemente y se centrifugan a 13200 rpm durante 4 minutos. Se diluyen las muestras 1:10, y se añade agente reductor 20x XT (Bio-Rad Laboratories, Inc.) en la preparación para la carga.

30 Se cargan 15 ul de cada muestra diluida en geles Bis-Tris al 4-12% CRITERION™ (Bio-Rad Laboratories, Inc.) y se corren a 150 V (constante) en un sistema de tampón 1x XT MES (Bio-Rad Laboratories, Inc.) hasta que el frente de colorante alcanza el fondo.

35 Se activan brevemente membranas de PVDF Immobilon-FL (Millipore Corporation) en metanol, se hidratan en diH₂O y entonces se equilibran en tampón de transferencia 1x Tris-Glicina (Bio-Rad Laboratories, Inc.) enfriado complementado con metanol al 10% hasta que los sándwiches de transferencia están listos para ensamblarse. Se retiran los geles de los cartuchos y se equilibran durante 15 minutos en tampón de transferencia enfriado. Se ensamblan los sándwiches de transferencia, se cargan en el sistema de transferencia CRITERION™ y se transfieren durante 40 minutos a 100 V (constante).

40 Se retiran las membranas de PVDF, se enjuagan brevemente en diH₂O y entonces se bloquean durante 1 hora en dilución 1:1 (en PBS) de disolución de tampón de bloqueo Odyssey (LI-COR Bioscience, Inc.).

45 Se prepara la disolución de anticuerpo primario tal como sigue: A 40 ml de tampón de bloqueo Odyssey diluido 1:1 se le añaden 4 ul de anticuerpo anti-actina (AC-15) (Sigma-Aldrich Co.), 8 ul de anticuerpo anti-H2A acetilada (Millipore Corporation) y 20 ul de anticuerpo anti-H4 acetilada (Millipore Corporation). Se incuban las membranas de PVDF en disolución de anticuerpo primario durante la noche a 4°C.

50 Se lavan las membranas 4 x 5 minutos en TBS-T (Sigma-Aldrich Co.). Se prepara la disolución de anticuerpo secundario tal como sigue: A 40 ml de disolución de TBS-T, complementada con SDS al 0,02% (Sigma-Aldrich Co.), se le añaden 4 ul de anticuerpo de cabra anti-IRDye800 de conejo (Rockland, Inc.) y 4 ul de anticuerpo de cabra anti-AlexaFluor 680 de ratón (Invitrogen Corporation). Se incuban las membranas de PVDF en disolución de anticuerpo secundario, protegidas de la luz, durante 1 h a temperatura ambiente. Se lavan las membranas 4 x 5 minutos en TBS-T, seguido por lavados de 2 x 2 minutos en disolución de PBS.

55 Se exploran las membranas de PVDF usando el sistema de obtención de imágenes infrarrojas LI-COR/Odyssey. Se calcula la acetilación inducida de histona 2A o histona 4 para cada muestra dividiendo la intensidad integrada de la banda de histona acetilada designada entre la intensidad integrada de la banda de actina de la misma muestra, con corrección para la variabilidad de carga. Entonces se calcula el promedio de los valores de muestras normalizadas individualmente de cada grupo de tratamiento, sometidas a ensayo por triplicado, y se representan gráficamente como nivel de acetilación de histona 2A o histona 4 relativo.

Ejemplo de ensayo 3

65 Ensayo de inhibición de histona desacetilasa (HDAC) en células completas en cultivos de astrocitos humanos normales

Se realizan pases de cultivos de astrocitos humanos normales (Lonza, Inc.) usando técnicas de pase convencionales. Se resuspenden las células sedimentadas en medio de crecimiento de astrocitos (medio basal de astrocitos/FBS al 3%/L-glutamina al 1%/ácido ascórbico al 0,1%/rhEGF al 0,1%/insulina al 0,25%/sulfato de gentamicina-anfotericina al 0,1%; (Lonza, Inc.)). Se cuantifica la densidad celular usando un hemocitómetro, y se realizan diluciones para permitir la siembra en placa de 10000 células/pocillo/100 ul en placas tratadas con TC de fondo plano de 96 pocillos. Se incuban las placas de cultivo a 37°C/el 5% de CO₂ durante la noche.

Se resuspenden los compuestos para las pruebas en dimetilsulfóxido (DMSO), y se diluyen adicionalmente en DMSO para una curva de dosis-respuesta de diez puntos, con controles apropiados. Se somete a ensayo cada placa madre por triplicado. Se transfieren 3,5 ul/pocillo de la placa de dilución madre a una placa hija de fondo redondo de 96 pocillos, a la que se le añaden 175 ul/pocillo de medio de crecimiento de astrocitos calentado y se mezcla concienzudamente. Se nivelan tres placas de cultivo hasta 50 ul/pocillo, sobre cada una de las cuales se han dispuesto 50 ul/pocillo de la placa hija diluida. Se devuelven las placas al incubador a 37°C/el 5% de CO₂ durante 16-18 horas.

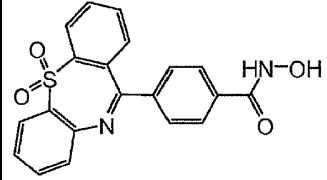
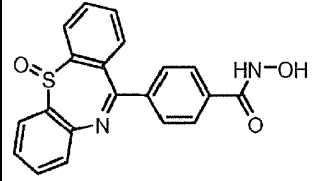
La siguiente etapa del ensayo implica la exposición de un sustrato colorimétrico de HDAC, que comprende una cadena lateral de lisina acetilada, a los cultivos de astrocitos humanos tratados con compuestos. Basándose en la capacidad del compuesto para inhibir la actividad HDAC en los cultivos de astrocitos humanos, se desacetila el sustrato por las HDAC, y posteriormente se sensibiliza. Se prepara una disolución de sustrato BOC-Lys(Ac)-AMC (Bachem Bioscience, Inc.) 7,5 mM preparando una dilución 1:1 de BOC-Lys(Ac)-AMC 15 mM con tampón de ensayo de HDAC (Tris-Cl 25 mM/NaCl 137 mM/KCl 2,7 mM/MgCl₂ 1 mM). Se nivelan de nuevo las placas de cultivo incubadas con compuestos hasta 50 ul/pocillo y se añaden 2 ul/pocillo de sustrato BOC-Lys(Ac)-AMC 7,5 mM y se mezcla concienzudamente. Se devuelven las placas al incubador a 37°C/el 5% de CO₂ durante 1 hora.

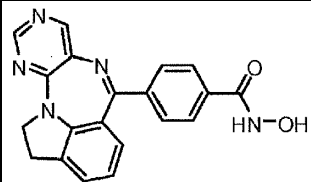
La adición final a las placas de cultivo supone el tratamiento con un revelador a base de Fluor de LysTM (BIOMOL Research Laboratories, Inc.) para producir un fluoróforo, que se analiza usando un espectrofotómetro. Se prepara la disolución de revelador (1x Fluor de LysTM/NP-40 al 1%/TSA 1 uM en disolución de tampón de HDAC), y se añaden 50 ul/pocillo a cada uno de los pocillos de las placas de cultivo. Se añade normalmente tricostatina A como "compuesto de parada de inhibidor" para HDAC de clase I y II. Se devuelven las placas al incubador a 37°C/el 5% de CO₂ durante 10-15 minutos, tiempo tras el cual se retiran y se ponen en la oscuridad a temperatura ambiente durante 5-10 minutos. Se leen las placas, y se usan los resultados para determinar la actividad de HDAC en tanto por ciento de cada compuesto en comparación con controles de DMSO, y posteriormente, se usan para calcular los valores de CI₅₀ correspondientes.

Las tablas 8, 9 y 10 muestran la actividad (CI₅₀ μM) de compuestos seleccionados en el ensayo basado en células neuronales mencionado anteriormente. En las tablas 8, 9 y 10, W ≤ 1 μM; 1 < X ≤ 5 μM; 5 < Y ≤ 15 μM; y 15 < Z.

Tabla 8

Nombre del compuesto	Inhibición de HDAC (CI ₅₀ μM)	
	Enzima HDAC	Neuronas corticales de ratón WC
(E)-2-(4-(2-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)piperazin-1-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	Y
(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	A	W
(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	C	-
4-(10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	A	X
N-hidroxi-4-(10-metil-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Y
(Z)-4-(8-cloro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	B	X
(Z)-4-(benzo[b]pirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5-il)-N-hidroxibenzamida	B	X
(Z)-4-(2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	A	X
(Z)-N-hidroxi-4-(2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Y
(Z)-4-(benzo[b]pirido[4,3-f][1,4]oxazepin-5-il)-N-hidroxibenzamida	C	W
(Z)-4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	n/d	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Y

(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-2-fluoro-N-hidroxi-benzamida	C	Y
(Z)-5-(4-(hidroxicarbamoil)fenil)benzo[b]pirido[4,3-f][1,4]oxazepine 2-óxido	C	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(3-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	X
(Z)-3-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	C	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(8-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	B	X
(Z)-N-hidroxi-4-(4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	B	X
	D	Y
(Z)-4-(9-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	B	X
(Z)-N-hidroxi-4-(7-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Z
(Z)-4-(7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	C	Y
(Z)-4-(2-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	A	Y
	C	X
(E)-N-hidroxi-11-(4-metilpiperazin-1-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepine-8-carboxamida	C	n/d
(Z)-4-(8-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	B	X
(Z)-N-hidroxi-4-(4-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	B	X
(Z)-N-hidroxi-4-(3-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	A	X
(Z)-N-hidroxi-11-(piridin-4-il)dibenzo[b,f][1,4]oxazepine-8-carboxamida	C	n/d
(Z)-4-(benzo[b]tieno[2,3-f][1,4]oxazepin-10-il)-N-hidroxi-benzamida	A	X
(Z)-4-(3-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	C	Z
(Z)-4-(8-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	C	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	B	Z
(Z)-4-(6-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	B	Y
(Z)-4-(7-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	A	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(4-hidroxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	B	W
(Z)-N-hidroxi-4-(1-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-metoxietoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	A	X
(E)-N-hidroxi-4-(11-morfolinodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-2-il)benzamida	A	Z
(Z)-4-(1-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	A	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(2-(trifluorometil)benzo[f]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-6-il)benzamida	B	Y
(Z)-4-(11-ciclopropil-11H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)-N-hidroxi-benzamida	A	W
(Z)-4-(5-ciclopropil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	C	X
(Z)-4-(5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxi-benzamida	C	X
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-morfolinoetoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	A	W

(Z)-4-(benzo[f]pirido[2,3-b][1,4]oxazepin-6-il)-N-hidroxibenzamida	A	X
(Z)-4-(2-fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	A	X
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metiltio)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	A	X
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	A	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfonil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	B	X
(Z)-4-(5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	A	X
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfonil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	A	X
(E)-4-((dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida	A	W
(Z)-N-hidroxi-4-(4-metoxi-8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(3-morfolinodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(4-propildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(6-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida	C	Y
(E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluoro-N-hidroxibenzamida	D	Y
(E)-6-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxinicotinamida	C	Y
(E)-5-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxifuran-2-carboxamida	D	Z
	C	Y
(E)-5-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxitiofeno-2-carboxamida	A	X
(Z)-4-(5-etil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	B	C
(Z)-4-(5-ciclopropil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxi-N-metilbenzamida	D	n/d
(Z)-N-hidroxi-4-(5-isopropil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)benzamida	A	W
(E)-4-((5-ciclopropil-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida	C	Y
(Z)-4-(4-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	C	Y
(Z)-N-hidroxi-4-(5-(2-metoxietil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)benzamida	C	X
(E)-4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)etil)-N-hidroxibenzamida	C	Y
(Z)-4-(11-etil-11H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)-N-hidroxibenzamida	A	W
(Z)-4-(5-ciclopropil-2-fluoro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida	B	X
(Z)-N-hidroxi-4-(11-isopropil-11H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzamida	A	W
(Z)-4-(benzo[f]tieno[2,3-b][1,4]oxazepin-5-il)-N-hidroxibenzamida	C	X
ácido (Z)-5-(4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamidooxi)-3,4,5-trihidroxitetrahydro-2H-piran-2-carboxílico	-	Z
(Z)-N-hidroxi-4-(11-(3-mopholinopropil)-11H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzamida	C	X
(Z)-N-hidroxi-4-(11-(2-morfolinoetil)-11H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzamida	B	X

(Z)-4-(11-(ciclopropilmetil)-11H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)-N-hidroxi-benzamida	D	n/d
(Z)-N-hidroxi-4-(5-(2-morfolinoetil)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-il)-benzamida	C	n/d

Tabla 9

Nombre del compuesto	Inhibición de HDAC (CI ₅₀ μM)	
	Enzima HDAC	Neuronas corticales de ratón WC
2-((1S,4S)-5-bencil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	C	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-p-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-benzhidril-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	X
2-((1S,4S)-5-(4-clorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo	A	W
2-((1S,4S)-5-(3-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(4-fluorofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	B	W
2-((1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	C	Y
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-o-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	B	X
2-(2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	C	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-fenil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	B	W
2-((1S,4S)-5-benzoil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	C	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	X
2-((1S,4S)-5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	w
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)benzoil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	B	X
2-((1S,4S)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(ciclohexanocarbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	n/d	X
2-((1S,4S)-5-(2,2-difenilacetil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-	B	X

hidroxipirimidin-5-carboxamida		
N-hidroxi-4-((1S,4S)-5-p-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)tiazole-5-carboxamida	A	X
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de bencilo	A	W
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de isobutilo	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometilitio)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	X
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(2-(trifluorometil)quinolin-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(3-(difluorometoxi)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(6-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ciclopentilo	A	W
2-((1S,4S)-5-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1R,4R)-5-p-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de isopropilo	A	W
(1S,4S)-piridin-3-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ilmetilo	A	W
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de ciclopropilmetilo	A	W
(1S,4S)-5-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo	A	W
2-((1S,4S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	X
2-((1S,4S)-5-(benzo[d]isoxazol-3-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(3-(dimetilcarbamoil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
2-((1S,4S)-5-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(3-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-m-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-6-(5-p-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)nicotinamida	A	W

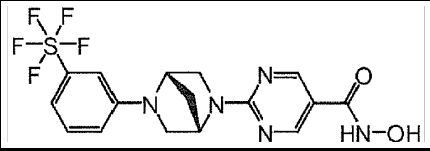
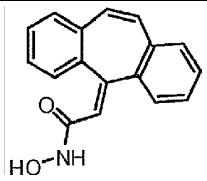
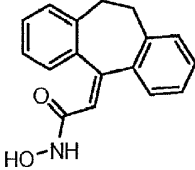
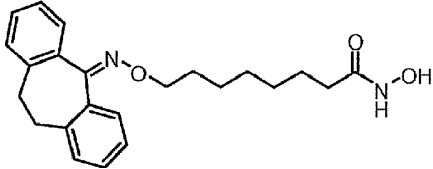
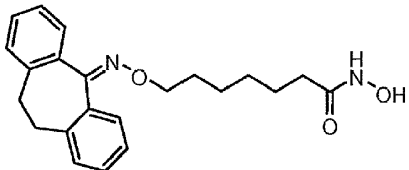
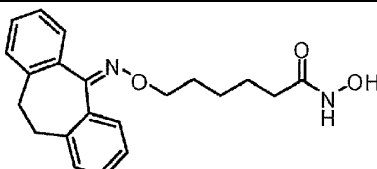
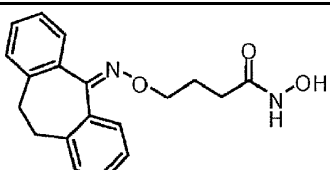
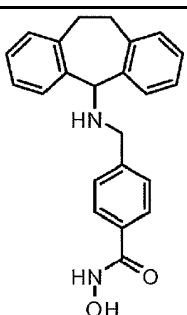
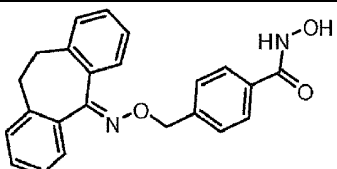
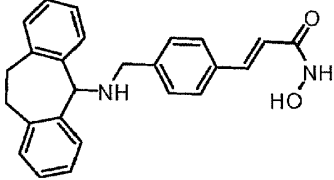
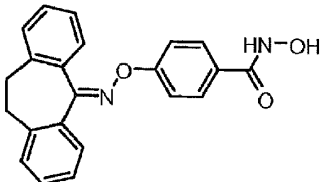
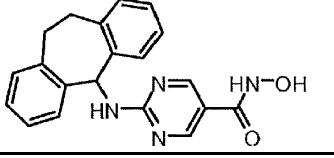
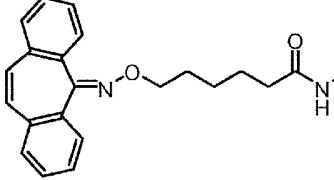
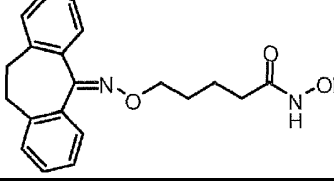
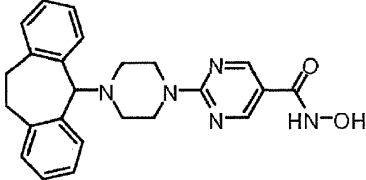
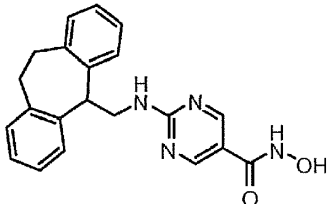
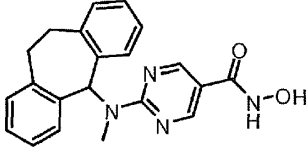
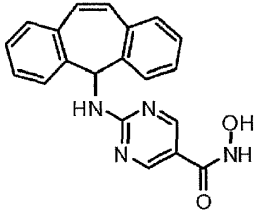
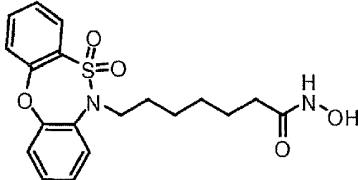
N-hidroxi-5-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirazine-2-carboxamida	C	Y
2-fluoro-N-hidroxi-4-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	Y
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(pirrolidin-1-carbonil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	B	W
N-hidroxi-2-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-6-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)piridazin-3-carboxamida	C	Y
N-hidroxi-2-(7-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-3-il)pirimidin-5-carboxamida	C	Z
N-hidroxi-2-((1R,4R)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-2-((1R,4R)-5-m-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirimidin-5-carboxamida	B	W
	A	X
2-(5-(3-cianofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	W
N-hidroxi-4-(5-(3-metoxifenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	X
N-hidroxi-4-(5-m-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	X
N-hidroxi-4-((1S,4S)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	X
N-hidroxi-4-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	X
4-((1S,4S)-5-(3-cianofenil)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-N-hidroxibenzamida	C	X
N-hidroxi-4-((1R,4R)-5-m-tolil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	C	X
N-hidroxi-4-((1R,4R)-5-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	D	Y
N-hidroxi-4-((1S,4S)-5-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)benzamida	n/d	X
n/d = no determinado		

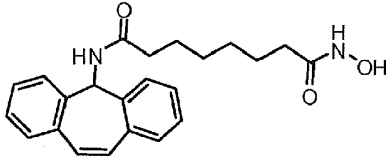
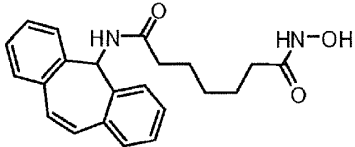
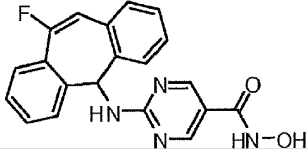
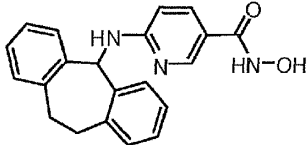
Tabla 10

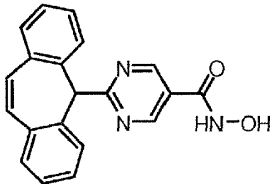
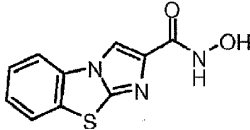
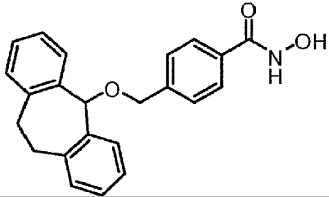
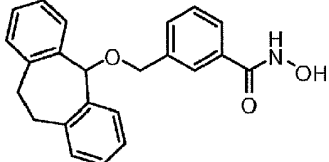
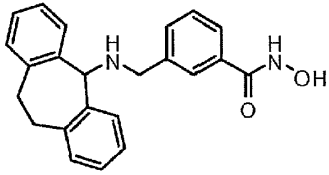
Nombre del compuesto	Inhibición de HDAC (CI ₅₀ μM)	
	Enzima HDAC	Neuronas corticales de ratón WC
(Z)-4-((5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)metil)-N-hidroxibenzamida	A	Y
	C	n/d
(Z)-4-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxibutanamida	D	Y
(E)-N-hidroxi-3-((Z)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-H-benzo[e][1,4]diazepin-8-	B	X

il)acrilamida		
(E)-N-hidroxi-3-((Z)-1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)acrilamida	C	X
(Z)-6-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxihexanamida	A	X
(Z)-N-hidroxi-3-(1-metil-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-8-il)propanamida	C	Y
(Z)-N-hidroxi-6-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)hexanamida	C	X
(Z)-N-hidroxi-8-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)octanamida	C	X
	D	n/d
(Z)-2-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxiacetamida	D	n/d
	C	X
	C	X
	C	Y
	C	Y
	A	Y
	C	Y

(E)-3-((Z)-5-(ciclopropilmetil)-5H-dibenzo[b,f]azepin-2-il)-N-hidroxiacrilamida	C	Y
4-(11-ciclopropil-5-oxo-5H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-6(11H)-il)-N-hidroxiбутanamida	D	n/d
6-(11-ciclopropil-5-oxo-5H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-6(11H)-il)-N-hidroxihexanamida	C	X
7-(11-ciclopropil-5-oxo-5H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-6(11H)-il)-N-hidroxiheptanamida	B	X
4-((11-ciclopropil-5-oxo-5H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-6(11H)-il)metil)-N-hidroxiбenzamida	C	Y
8-(11-ciclopropil-5-oxo-5H-benzo[b]pirido[2,3-c][1,4]diazepin-6(11H)-il)-N-hidroxiocctanamida	C	W
(E)-N-hidroxi-3-(4-(((Z)-2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-1-il)metil)fenil)acrilamida	B	X
(E)-3-(4-(((Z)-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)metil)fenil)-N-hidroxiacrilamida	B	X
	B	Y
(E)-3-(4-((11-ciclopropil-5-oxo-5H-benzo[b]pirido[2,3-e][1,4]diazepin-6(11H)-il)metil)fenil)-N-hidroxiacrilamida	A	W
(Z)-2-(4-((5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)metil)fenil)-N-hidroxiacetamida	C	Y
	C	Y
	A	n/d
6-(10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxihexanamida	A	X
(Z)-5-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxiпentanamida	C	Y
(Z)-7-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxiheptanamida	A	X
	C	Y
	C	Y
N-hidroxi-7-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)heptanamida	A	W
7-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)-N-hidroxiheptanamida	C	Z
2-(benzhidrilamino)-N-hidroxiπirimidin-5-carboxamida	A	W

2-(difenilmetilenoamino)N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	D	Y
N-hidroxi-6-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)hexanamida	A	W
N-hidroxi-8-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)octanamida	B	X
2-(9H-fluoren-9-ilamino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	C	Y
	C	Y
N-hidroxi-N-(6-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)hexil)formamida	A	n/d
	A	Y
2-(dipiridin-2-ilmetilamino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	-	W
8-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)-N-hidroxi-8-oxooctanamida	C	X
N-hidroxi-7-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]tiazepin-10(11H)-il)heptanamida	A	W
	A	X
N-hidroxi-4-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)metilbenzamida	A	W
	A	W
2-(bis(4-fluorofenil)metilamino)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	A	n/d
N-hidroxi-4-(6-oxofenantridin-5(6H)-il)metilbenzamida	A	W
N-hidroxi-4-(2-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etiloxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxibenzamida	A	W
N-hidroxi-7-(fenantridin-6-iloxi)heptanamida	A	Y
N-hidroxi-7-(6-oxofenantridin-5(6H)-il)heptanamida	A	W
N-hidroxi-2-(4-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)metil)fenil)acetamida	C	X
6-(5-ciclopropil-11-oxo-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10(11H)-il)-N-hidroxihexanamida	C	X
7-(5-ciclopropil-11-oxo-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-10(11H)-il)-N-hidroxiheptanamida	C	X
	C	X

(E)-N-hidroxi-3-(4-((11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)metil)fenil)acrilamida	A	X
N-hidroxi-3-(4-((11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)metil)fenil)propanamida	C	X
N-hidroxi-4-((6-oxo-11,12-dihidrodibenzo[b,f]azocin-5(6H)-il)metil)benzamida	C	X
4-(2-(7-cloro-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etilcloro-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxi)-N-hidroxi-benzamida	A	X
2-(bis(4-fluorofenil)metoxi)-N-hidroxi-pirimidin-5-carboxamida	C	Z
	C	X
(Z)-8-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxi-8-oxooctanamida	C	Y
(Z)-7-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N-hidroxi-7-oxoheptanamida	A	W
	C	X
	A	W
N-hidroxi-4-(2-(5-oxobenzopirido[3,2-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)etiloxobenzopirido[3,2-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)etoxi)benzamida	A	W
(E)-N-hidroxi-4-(3-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)prop-1-enil)benzamida	B	W
N-hidroxi-4-(3-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)propil)benzamida	B	W
N-hidroxi-4-(3-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)prop-1-inil)benzamida	A	X
4-(2-(2-fluoro-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etilfluoro-11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxi)-N-hidroxi-benzamida	A	W
N-hidroxi-4-(2-(5-oxo-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etiloxo-2,3-dihidrobencof[f][1,4]oxazepin-4(5H)-il)etoxi)benzamida	A	X
N-hidroxi-4-(2-(4-oxo-3,4-dihidrobencob[1,4]oxazepin-5(2H)-il)etiloxo-3,4-dihidrobencob[1,4]oxazepin-5(2H)-il)etoxi)benzamida	A	W
N-hidroxi-4-(2-(5-oxobenzopirido[4,3-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)etiloxobenzopirido[4,3-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)etoxi)benzamida	A	W
N-hidroxi-3-(4-((11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)propanamida	C	X
N-hidroxi-4-(2-(2-metil-5-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobencopirido[4,3-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)etilmetil-5-oxo-1,2,3,4-tetrahidrobencopirido[4,3-f][1,4]oxazepin-6(5H)-il)etoxi)benzamida	A	W
4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)-2-oxoetil)benzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)-2-oxoetoxi)-N-hidroxi-benzamida	C	X
	A	W

	C	Z
2-fluoro-N-hidroxi-4-(2-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etil)oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxi)benzamida	B	n/d
N-hidroxi-3-(2-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etil)oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxi)benzamida	C	Z
3-fluoro-N-hidroxi-4-(2-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etil)oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxi)benzamida	B	W
	C	n/d
N-hidroxi-4-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)benzamida	C	Z
(Z)-3-((5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)metil)-N-hidroxi)benzamida	C	n/d
4-(5-(hidroxicarbamoil)pirimidin-2-il)-1,4-diazepan-1-carboxilato de bencilo	B	X
	C	n/d
4-((10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)metil)-N-hidroxi)benzamida	A	n/d
2-(4-(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1,4-diazepan-1-il)-N-hidroxi)pirimidin-5-carboxamida	A	Y
	C	n/d
(S)-2-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)pirrolidin-1-il)-N-hidroxi)pirimidin-5-carboxamida	C	n/d
2-cloro-N-hidroxi-4-(2-(11-oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etil)oxodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)etoxi)benzamida	D	n/d
(Z)-N-hidroxi-4-(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-5-il)benzamida	C	Y
3-((10H-fenotiazin-10-il)metil)-N-hidroxi)benzamida	C	n/d
4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-10(11H)-il)metil)-N-hidroxi)benzamida	A	n/d
4-(benzidrilamino)metil)-N-hidroxi)benzamida	A	n/d
	C	n/d
N-hidroxi-2-(3-fenil-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-5-carboxamida	A	X
4-((6,7,8,9,10,11-hexahidro-5H-cicloocta[b]indol-5-il)metil)-N-	C	n/d

hidroxibenzamida		
N-hidroxi-2-(3-(trifluorometil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)pirimidin-5-carboxamida	B	X
N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirido[4,3-b]indol-8-carboxamida	D	n/d
N-hidroxi-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida	D	n/d
4-((6,11-dihidrodibenzo[b,e]oxazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida	C	n/d
2-((1R,5S)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	C	n/d
2-((1S,5R)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-hidroxipirimidin-5-carboxamida	C	n/d
N-hidroxi-2-((1R,5S)-1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-carboxamida	C	n/d
N-hidroxi-4-((2-fenil-1H-indol-1-il)metil)benzamida	C	n/d
3-((10H-fenoxazin-10-il)metil)-N-hidroxibenzamida	D	n/d
(Z)-4-(7-bromo-2-oxo-2,3-dihidro-1H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-5-il)-N-hidroxibenzamida	C	n/d
4-((difenilamino)metil)-N-hidroxibenzamida	C	n/d
3-((difenilamino)metil)-N-hidroxibenzamida	D	n/d
(Z)-N-(5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)metil)encil)-N-hidroxiformamida	C	n/d
N-hidroxi-2-((1R,5S)-1-(3-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-carboxamida	C	n/d
N-hidroxi-2-((1R,5S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidin-5-carboxamida	C	n/d
n/d = no determinado		

Ejemplo de ensayo 4

Ensayo de mosca *Drosophila in vivo* para el tratamiento de enfermedad de Huntington

5

La presente invención da a conocer métodos y composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades por expansión de poliglutaminas (poliQ). En determinadas realizaciones preferidas, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Huntington (HD), atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana (DRPLA), atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA) y cinco ataxias espinocerebelosas (SCA1, SCA2, SCA3/MJD (enfermedad de Machado-Joseph), SCA6 y SCA7).

10

La idoneidad de un compuesto para el tratamiento de enfermedades por expansión de poliglutaminas (poliQ) puede evaluarse en cualquiera de varios modelos animales. Por ejemplo, se sabe que ratones transgénicos para un mutante de repetición de poliglutamina expandida de ataxina-1 desarrollan ataxia típica de ataxia espinocerebelosa de tipo 1 (SCA-1) (Burrigh et al., 1995, Cell 82: 937-948; Lorenzetti et al., 2000, Hum. Mol. Genet. 9: 779-785; Watase, 2002, Neuron 34: 905-919), y pueden usarse para determinar la eficacia de un compuesto dado en el tratamiento o la prevención de una enfermedad neurodegenerativa. Pueden usarse modelos animales adicionales, por ejemplo, para enfermedad de Huntington (véanse, por ejemplo, Mangiarini et al., 1996, Cell 87: 493-506, Lin et al., 2001, Hum. Mol. Genet. 10: 137-144), para evaluar la eficacia de los compuestos de la presente invención de una manera similar.

15

20

Los modelos animales no se limitan a modelos de mamífero. Por ejemplo, variedades de *Drosophila* proporcionan modelos aceptados para varios trastornos neurodegenerativos.

25

El ensayo de enfermedad de Huntington en *Drosophila* usado para examinar los compuestos de la presente invención siguió el del documento WO 2007/002497, que se incorpora por el presente documento como referencia en su totalidad.

Producción de mosca *Drosophila melanogaster*.

30

En resumen, se mantienen líneas parentales (modelo y de dirección) en cantidades suficientes para proporcionar vírgenes y machos para cruces de ensayo así como para la perpetuación de las líneas. Se mantienen moscas modelo de la enfermedad con los genes de la enfermedad "silenciosos", unidos funcionalmente a un elemento

potenciador UAS. Las líneas “de dirección” contienen un elemento GAL4 bajo el control de un promotor específico de tejido. Se cruzan éstas entre sí para generar las moscas de ensayo que tienen una expresión específica de tejido (es decir, SNC) del/de los gen(es) de la enfermedad.

5 Se establecen cruces de ensayo semanalmente con suficientes vírgenes y machos como para generar suficientes embriones de ensayo para la clasificación. Se cruzan aproximadamente 50,000 machos y 75.000 vírgenes en jaulas de población. Se recogen los embriones durante una ventana de ocho horas dos días después. Se clasifican entonces los embriones sobre viales de ensayo de 16 mm que contienen medio de moscas regular y se permite que se desarrollen. Se detectan moscas que contienen el elemento de dirección GAL4 y el/los gen(es) de la enfermedad
10 mediante la presencia de GFP, una proteína fluorescente. Eclosionan aproximadamente 10 moscas de ensayo por vial, el número óptimo para el ensayo de comportamiento. Una vez que eclosionan las moscas, se transfieren sobre viales de ensayo que contienen alimento de *Drosophila* líquido. De manera similar, se establecen cruces control con vírgenes de las líneas de dirección y machos de una línea UAS sin enfermedad. A lo largo de toda la producción de moscas y los días de ensayo, se mantienen todas las moscas a temperatura y humedad constantes, con un ciclo de luz fijado previamente, optimizado para las líneas y cruces particulares.
15

Se lleva a cabo el control de calidad (QC) para las líneas parentales semanalmente recogiendo una muestra de moscas macho al azar de cada línea. Se lleva a cabo PCR de una única mosca para determinar la presencia del elemento GAL4 o UAS. Si más del 5% de los individuos carecen del elemento apropiado, se aborta el cruce de ensayo. Se lleva a cabo también una segunda forma de QC para garantizar que el elemento GAL4 puede dirigir la expresión de un transgén. Se cruza una muestra de vírgenes “de dirección” individuales con machos UAS-GFP. Se comprueba visualmente su progenie para detectar expresión de GFP en los tejidos apropiados. La falta de GFP en más del 4% de los cruces da como resultado que se aborte el ensayo.
20

25 Dosificación y manipulación de los compuestos:

Se pesan los compuestos de prueba y se disuelven en DMSO a concentraciones de reserva 100x lo que se desea en el ensayo y se disponen en placas madre de 96 pocillos, incluyendo pocillos para controles de sólo DMSO y el/los control(es) positivo(s). Se reserva un único pocillo para un colorante coloreado usado para garantizar una orientación apropiada de los compuestos durante la dispensación del fármaco y la transferencia de las moscas. Se preparan placas hija por duplicado para cada día del ensayo. Se les da un código de barras a las placas y se almacenan a -20°C hasta que se usen para el ensayo.
30

Para un día de ensayo particular, se descongelan las placas y se usa un manipulador de líquidos robótico para diluir el compuesto de prueba en el alimento para moscas líquido y dispensar la mezcla en los viales de ensayo. Para modelos de enfermedad de Huntington (HD), se dispensan ocho duplicados por tratamiento único (un compuesto, una concentración). Se prepara diariamente medio tratado con compuesto de prueba nuevo durante un ensayo.
35

40 Ensayo de comportamiento automatizado:

El día en el que las moscas de ensayo eclosionan (salen de las larvas; día de ensayo 0) se transfieren a los viales tratados con compuesto de prueba. El día de ensayo 1, se transfieren las moscas sobre viales tratados con compuesto de prueba limpios una hora antes del momento del ensayo. Entonces se colocan en la máquina de ensayo para aclimatarse a las condiciones climáticas apropiadas.
45

La máquina de ensayo es un robot controlado y cerrado medioambientalmente que puede mantener una temperatura y humedad fijadas por el usuario. La máquina puede contener hasta dieciséis rejillas de 96 viales en cuatro cuadrantes, para un total de 1536 viales. Hay cuatro estaciones de la cámara, que contienen cuatro viales cada una y una cámara CCD para la captura de películas. Un brazo robótico porta una pinza que recoge cuatro viales cada vez, los coloca en una estación de la cámara designada, golpea los viales para estimular el comportamiento de trepa de las moscas, luego se desplaza a la siguiente rejilla para recoger cuatro viales en la siguiente estación de la cámara, etc. Para ensayos de HD, se registra cada vial cuatro veces durante 7,5 segundos, comenzando el registro tras golpearse los viales.
50

55 Tras ejecutarse el ensayo, se devuelven las rejillas a las salas calientes a la temperatura y humedad designadas. Se repite este procedimiento durante todos los días del ensayo (10 para ensayos de HD).

Entonces se realiza un “seguimiento” en las películas; usando varios parámetros facilitados en la aplicación a medida TrackingServer, se convierte el movimiento de las moscas en cada película en un archivo de seguimiento. Entonces se procesa cada archivo de seguimiento mediante el servidor de puntuación, convirtiendo el movimiento de las moscas en varias mediciones para cada película para cada vial individual para un día de ensayo particular. Se extraen las mediciones para cada película como un archivo CSV.
60

65 Análisis y determinación de aciertos:

Se incluyen ejemplos de métricas a continuación:

(1) xpos: El promedio de todas las posiciones x de todas las regiones detectadas (es decir, moscas) antes de 7,5 segundos en el archivo de seguimiento.

5 (2) xspeed: El promedio de todas las velocidades x de todas las regiones detectadas antes de 7,5 segundos en el archivo de seguimiento.

(3) speed: El promedio de todas las velocidades de todas las regiones detectadas antes de 7,5 segundos en el archivo de seguimiento.

10 (4) turning: El promedio de todos los ángulos de giro de todas las regiones detectadas antes de 7,5 segundos. El giro se determina por el ángulo entre un vector de velocidad y el anterior.

15 (5) stumbling: El promedio de todos los ángulos de tropiezo de todas las regiones detectadas antes de 7,5 segundos. El tropiezo se determina por el ángulo entre un vector de velocidad y la orientación de la región correspondiente.

(6) size: El área promedio de todas las regiones detectadas.

20 (7) tcount: El número total de trayectorias.

(8) pcount: El número total de regiones detectadas.

(9) tlength: La suma total de todas las longitudes de trayectoria.

25 (10) crosshigh: El número de trayectorias que cruzan o comienzan por encima de un determinado umbral alto

11) crosslow: El número de trayectorias que cruzan o comienzan por debajo de un determinado umbral alto

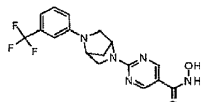
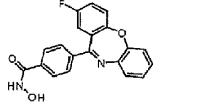
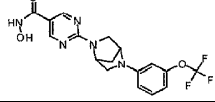
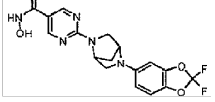
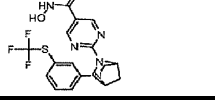
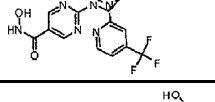
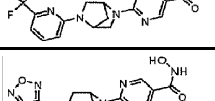
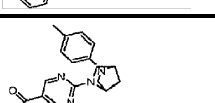
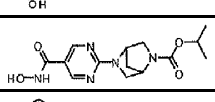
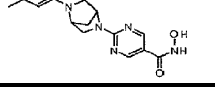
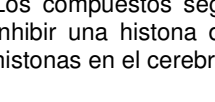
30 (12) fcount: El número máximo de regiones detectadas en un fotograma cualquiera. Usado como una estimación del número de moscas en el vídeo.

El espectro particular de métricas para detectar una mejora en el comportamiento de una mosca con enfermedad tratada frente a una mosca con enfermedad no tratada difiere de modelo de enfermedad a modelo de enfermedad. Se eligen las métricas basándose en el intervalo dinámico de i) la diferencia entre enfermedad no tratada y control positivo y ii) la diferencia entre enfermedad no tratada y sin enfermedad. Para el modelo de examen de enfermedad de Huntington, la velocidad es la mejor métrica. Se usan métricas resumen para el rendimiento para determinar los tamaños de efecto de tratamientos frente a control. Las métricas resumen usadas para el modelo de HD son la "velocidad temprana", la velocidad promedio para los días 1-7 y la "velocidad tardía", la velocidad promedio para los días 8-10. Se eligieron estos intervalos de días basándose en la forma de las curvas de velocidad y la estadística de la t para todos los intervalos de días diferentes. Se determina la toxicidad para un tratamiento con compuesto por la pérdida de moscas a lo largo del ensayo.

Se calculan los tamaños de efecto para las métricas de rendimiento para los tratamientos diferentes dividiendo el valor para la métrica entre la desviación estándar combinada para el ensayo. Pueden modelarse e integrarse en el análisis determinadas variaciones sistemáticas en los datos. Por ejemplo, puede aplicarse un modelo estadístico lineal para la posición de rejilla o el orden de dispensación de fármaco para corregir los tamaños de efecto. Los investigadores realizan una evaluación final del ensayo y la calidad de los datos.

Para tratamientos con compuestos de prueba, se usa estrategia de repeticiones múltiples para definir aciertos de compuestos. Se fija el poder estadístico para disminuir el número de falsos positivos y para aumentar el número de positivos verdaderos. Se fija un umbral de tamaño de efecto para cada de tres ensayos por tratamiento. Un tratamiento por debajo del umbral para el primer o segundo pase no se ejecuta en un tercer pase sin motivos convincentes. Para el examen actual con el modelo de HD, el umbral de tamaño de efecto para un acierto tras tres pases es >0,4 velocidad temprana (tamaño de efecto) o >0,6 velocidad tardía (tamaño de efecto). Se definen aciertos fuertes como tamaños de efecto de >0,8 velocidad temprana y >1,2 velocidad tardía. El tamaño de efecto se define como la diferencia entre el control de portador de DMSO y el compuesto de prueba dividida entre la desviación estándar combinada en el ensayo completo (compuestos de prueba preferidos tienen un tamaño de efecto temprano >0,4 o un tamaño de efecto tardío >0,6; compuestos más preferidos tienen un tamaño de efecto temprano >0,6 o un tamaño de efecto tardío >1,2). Se usó TSA como control positivo de HDAC.

ESTRUCTURA	Velocidad 1 a 7 (concentración)					velocidad 8 a 10 (concentración)				
	30 uM	100 uM	150 uM	200 uM	300 uM	30 uM	100 uM	150 uM	200 uM	300 uM

	0,02	0,48			0,506	-0,14	0,3			-0,112
	0,118	-0,004			0,444	-0,108	0,139			0,47
	0,05	-0,01			0,68	0,15	0,16			0,35
	0,28	0,64			0,66	0,22	0,46			0,58
	0,63	0,38			0,03	0,28	0,02			-0,29
	0,468	0,82			0,3	0,087	0,82			0,54
	0,781	0,549			0,411	0,291	0,376			0,471
		0,84			0,68		0,26			0,5
	-0,007	0,046			0,829	-0,134	-0,369			-0,107
	0,495	0,33			-0,469	0,338	0,368			0,512
	0,493	0,588			0,412	0,036	0,359			0,439

Los compuestos según la presente invención pueden cruzar la barrera hematoencefálica en ratones tratados e inhibir una histona desacetilasa en una célula en la que penetran, aumentando de ese modo la acetilación de histonas en el cerebro.

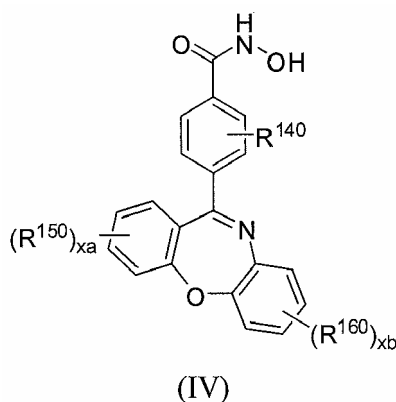
5

Aunque la invención se ha descrito en conexión con realizaciones específicas de las misma, se entenderá que pueden hacerse modificaciones adicionales y esta solicitud pretende cubrir cualquier variación, uso o adaptación de la invención siguiendo, en general, los principios de la invención e incluyendo tales desviaciones de la presente divulgación como si estuviesen dentro de la práctica habitual o conocida dentro de la técnica a la que pertenece la invención y tal como puede aplicarse a las características esenciales expuestas anteriormente en el presente documento, y tal como se deduce en el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (IV) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

en la que:

R^{140} se selecciona del grupo que consiste en: H y halo;

10

x_a y x_b indican números que se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1 y 2;

R^{150} y R^{160} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -O-alquilo C₂-C₆-O-R⁵³, -OR⁵³, -alquilo C₀-C₆-S(O)₀₋₂-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-C(O)-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquilo C₀-C₆-NR⁵²C(O)-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -alquilo C₀-C₆-NR⁵²S(O)₂-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-OC(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquilo C₀-C₆-NR⁵²C(O)O-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquilo C₀-C₆-C(O)O-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-OC(O)-R⁵³, -alquilo C₀-C₆-arilo, -alquilo C₀-C₆-heteroarilo, -alquilo C₀-C₆-cicloalquilo, -alquilo C₀-C₆-heterociclilo, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquilo C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -O-alquilo C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵³-alquilo C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -O-heterociclilo-R⁵³, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, y en los que cada arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-alquilo C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquilo C₁-C₆-S(O)₀₋₂-R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquilo C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquilo C₁-C₆)₂;

25

R^{50} y R^{51} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, -alquilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

30

o

R^{50} y R^{51} , junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un anillo heterocíclico de 3-10 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o alquilo C₁-C₄;

35

R^{52} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -alquilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₆-cicloalquilo C₃-C₇, en los que cada alquilo y cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄; y

40

R^{53} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁-C₆, -alquilo C₀-C₄-cicloalquilo C₃-C₇, -alquilo C₀-C₄-arilo, -alquilo C₀-C₄-heteroarilo y -alquilo C₀-C₄-heterociclilo, en los que cada alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, amino, -CN o -alquilo C₁-C₄;

45

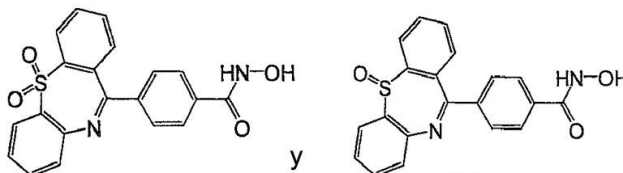
o un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

(Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,

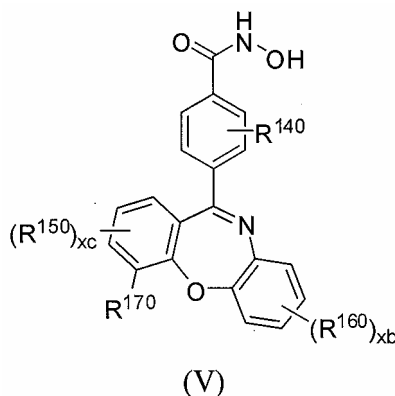
50

N-hidroxi-4-(10-metil-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,

- 4-((10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-3-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 5 (E)-4-((dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)metil)-N-hidroxibenzamida,
 (E)-4-(2-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-ilamino)etil)-N-hidroxibenzamida,



2. Compuesto según la reivindicación 1 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la fórmula V:

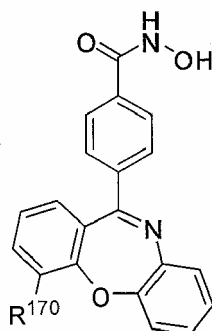


en la que:

xc es 0 ó 1; y

20 R^{170} se selecciona del grupo que consiste en H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -alquilo C₁-C₆, -alcoxilo C₁-C₆, -O-
 alquil C₂-C₆-O-R⁵³, -OR⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)₀₋₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-C(O)NR⁵⁰R⁵¹,
 -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-S(O)₂NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²S(O)₂-R⁵³, -alquil C₀-C₆-
 OC(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)O-R⁵³, -alquil C₀-C₆-NR⁵²C(O)NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₀-C₆-C(O)O-R⁵³,
 25 -alquil C₀-C₆-OC(O)-R⁵³, -alquil C₀-C₆-arilo, -alquil C₀-C₆-heteroarilo, -alquil C₀-C₆-cicloalquilo, -alquil C₀-C₆-
 heterociclilo, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -O-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹, -NR⁵³-alquil C₂-C₆-NR⁵⁰R⁵¹ y
 -O-heterociclil-R⁵³, en los que cada alquilo y heteroalquilo está opcionalmente sustituido con uno o tres
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en F, -OH y oxo, en los que cada
 arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes
 30 seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -CN, -alquilo C₁-C₄, -alcoxilo C₁-C₄, -O-
 alquil C₂-C₄-O-alquilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -alquil C₁-C₆-S(O)₀₋₂-R⁵³, -NH₂, -NR⁵⁰R⁵¹, -alquil C₁-C₆-
 NR⁵⁰R⁵¹ y -N(alquil C₁-C₆)₂, y xb, R⁵⁰ - R⁵³, R¹⁴⁰, R¹⁵⁰ y R¹⁶⁰ son tal como se definen en la reivindicación 1.

3. Compuesto según la reivindicación 2 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la fórmula (VI):



(VI)

y en la que R¹⁷⁰ es tal como se define en la reivindicación 2.

5 4. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 10 (Z)-4-(2-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(2-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-4-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 15 (Z)-N-hidroxi-4-(8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-2-fluoro-N-hidroxibenzamida,
 20 (Z)-N-hidroxi-4-(3-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(8-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 25 (Z)-4-(9-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(7-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 30 (Z)-4-(7-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-4-(2-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-4-(8-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 35 (Z)-N-hidroxi-4-(4-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(3-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 40 (Z)-4-(3-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-4-(8-clorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(3-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 45 (Z)-4-(6-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-4-(7-cianodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 50 (Z)-N-hidroxi-4-(4-hidroxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,

(Z)-N-hidroxi-4-(1-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-metoxietoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 5 (Z)-4-(1-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(2-morfolinoetoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-4-(2-fluoro-4-metoxidibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida,
 10 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(metiltio)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 15 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfinil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(metilsulfonil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-metoxi-8-(trifluorometil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 20 (Z)-N-hidroxi-4-(3-morfolinodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(4-propildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 25 (Z)-N-hidroxi-4-(4-(trifluorometoxi)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 (Z)-N-hidroxi-4-(6-metildibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)benzamida,
 30 (E)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-3-fluoro-N-hidroxibenzamida y
 (Z)-4-(4-fluorodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida.

5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. Método *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa, comprendiendo el método poner en contacto la histona desacetilasa con el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad por expansión de poliglutaminas.

8. Uso según la reivindicación 7, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es enfermedad de Huntington.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad por expansión de poliglutaminas.

10. Compuesto para su uso según la reivindicación 9, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es enfermedad de Huntington.

11. Compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el compuesto es (Z)-4-(dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11-il)-N-hidroxibenzamida.

12. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Método *in vitro* de inhibición de histona desacetilasa, comprendiendo el método poner en contacto la histona desacetilasa con el compuesto según la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 12.

14. Uso del compuesto según la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad por expansión de poliglutaminas.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es enfermedad de Huntington.

16. Uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana.

5 17. Uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es ataxia espinocerebelosa de tipo 3.

18. Compuesto según la reivindicación 11 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad por expansión de poliglutaminas.

10 19. Compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es enfermedad de Huntington.

15 20. Compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es atrofia dentato-rubro-pálido-luisiana.

21. Compuesto para su uso según la reivindicación 18, en el que la enfermedad por expansión de poliglutaminas es ataxia espinocerebelosa de tipo 3.