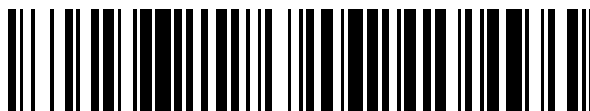


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 123**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01)
C07D 267/12 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2016 PCT/US2016/016201**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16126725**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2016 E 16706457 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 3253747**

54 Título: **Ácidos 3-alkil-4-amido-bicíclicos [4,5,0]hidroxámicos como inhibidores de HDAC**

30 Prioridad:

02.02.2015 US 201562110716 P
14.08.2015 US 201562205438 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

73 Titular/es:

FORMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
500 Arsenal St., Suite 100
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

ZHENG, XIAOZHANG;
NG, PUI YEE;
HAN, BINGSONG;
THOMASON, JENNIFER R.;
ZABLOCKI, MARY-MARGARET;
LIU, CUIXIAN;
DAVIS, HEATHER;
RUDNITSKAYA, ALEKSANDRA;
LANCIA, DAVID R., JR.;
BAIR, KENNETH W.;
MILLAN, DAVID S. y
MARTIN, MATTHEW W.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 770 123 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

Ácidos 3-alkil-4-amido-bicíclicos [4,5,0]hidroxámicos como inhibidores de HDAC

5 **Campo de la Divulgación**

La presente divulgación se refiere a inhibidores de histona desacetilasas dependientes de zinc (HDAC) útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con HDAC incluyendo enfermedades de proliferación celular (por ejemplo, cáncer), enfermedades neurológicas e inflamatorias. Específicamente, esta divulgación se refiere a compuestos y composiciones que inhiben HDAC, métodos para tratar enfermedades asociadas con HDAC y métodos para sintetizar estos compuestos.

Antecedentes de la divulgación

15 Muchos miembros de la familia HDAC requieren zinc (Zn) para funcionar apropiadamente. Por ejemplo, la isoenzima histona desacetilasa 6 (HDAC6) es una histona desacetilasa dependiente de zinc que posee actividad de histona desacetilasa. Otros miembros de la familia incluyen las HDAC 1-5 y 7-11. (De Ruijter et al., Biochem. J. 2003. 370; 737-749).

20 Se sabe que HDAC6 desacetila y se asocia con α -tubulina, cortactina, proteína de choque térmico 90, β -catenina, proteína regulada por glucosa de 78kDa, cadena pesada de miosina 9, proteína relacionada con choque térmico 70 y miembro 1 de la subfamilia A de homólogo dnaJ (revisado en Li et al, FEBS J. 2013, 280: 775-93; Zhang et al, Protein Cell.2015, 6(1): 42-54). Las enfermedades en las que la inhibición de HDAC6 podría tener un beneficio potencial incluyen el cáncer (revisado en Aldana-Masangkay et al, J. Biomed. Biotechnol. 2011, 875824), específicamente: mieloma múltiple (Hideshima et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102(24): 8567-8572); cáncer de pulmón (Kamemura et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008, 374(1): 84-89); cáncer de ovario (Bazzaro et al., Clin. Cáncer Res. 2008, 14(22): 7340-7347); cáncer de mama (Lee et al, Cancer Res.2008, 68(18): 7561-7569; Park et al, Oncol. Rep.2011, 25: 1677-81; Rey et al, Eur. J. Cell Biol.2011, 90: 128-35); cáncer de próstata (Seidel et al, Biochem. Pharmacol. 2015 (15)00714-5); cáncer de páncreas (Nawrocki et al, Cancer Res. 2006, 66(7): 3773-3781); cáncer renal (Cha et al, Clin. Cancer Res. 2009, 15(3): 840-850); cáncer hepatocelular (Ding et al., FEBS Lett. 2013, 587: 880-6; Kanno et al., Oncol. Rep. 2012, 28: 867-73); linfomas (Ding et al., Cancer Cell Int. 2014, 14: 139;Amengual et al., Clin Cancer Res. 2015, 21(20): 4663-75); y leucemias como leucemia mieloide aguda (AML) (Fiskus et al, Blood 2008, 112(7): 2896-2905) y leucemia linfoblástica aguda (ALL) (Rodriguez-Gonzalez et al, Blood 2008, 112(11): Resumen 1923)).

35 La inhibición de HDAC6 también puede tener un papel en la enfermedad cardiovascular, incluyendo la sobrecarga de presión, la isquemia crónica y la lesión por infarto-reperusión (Tannous et al, Circulation 2008, 117(24):3070-3078); infección bacteriana, incluyendo las provocadas por Escherichia coli uropatógena (Dhakal y Mulve, J. Biol. Chem. 2008, 284(1):446-454); enfermedades neurológicas provocadas por la acumulación de agregados de proteínas intracelulares como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Huntington (revisado en Simoes-Pires et al, Mol. Neurodegener. 2013, 8: 7) o traumatismos del sistema nervioso central provocados por lesiones en los tejidos, degeneración neuronal o axonal inducida por estrés oxidativo (Rivieccio et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106(46):19599-195604); e inflamación y enfermedades autoinmunes a través de una tolerancia inmunitaria mediada por células T aumentada, por lo menos en parte a través de los efectos sobre las células T reguladoras, que incluyen artritis reumatoide, psoriasis, artritis espondilitis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus, colitis y enfermedad de injerto contra huésped (revisado en Wang et al, Nat. Rev. Drug Disc. 2009 8(12): 969-981; Vishwakarma et al, Int. Immunopharmacol.2013, 16: 72-8; Kalin et al, J. Med. Chem. 2012, 55: 639-51); y enfermedad fibrótica, incluyendo la fibrosis renal (Choi et al, Vascul. Pharmacol. 2015 72:130-140).

50 La WO 2007/022638 divulga inhibidores de análogos de benzodiazepina y benzopiperazina de HDAC. La WO 2010/151318 divulga ácidos hidroxámicos sustituidos como inhibidores de HDAC6. Blackburn et al., J. Med. Chem., 2013, 56(18): 7201-7211 divulga inhibidores de HDAC derivados de 4-(aminometil)-N-hidroxibenzamida.

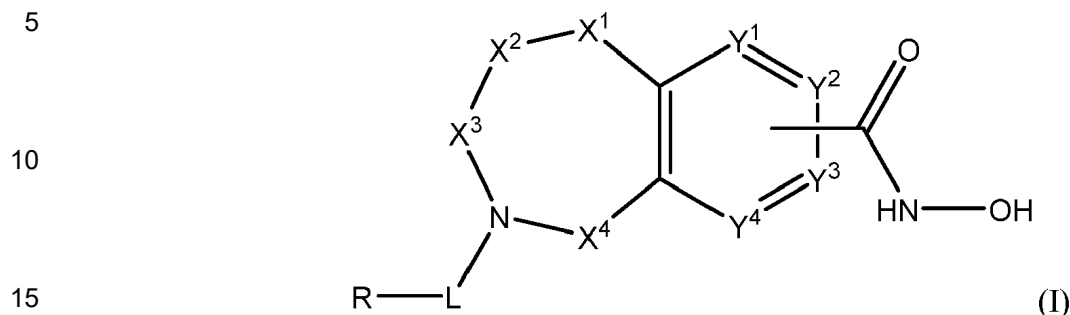
55 Actualmente, están aprobados cuatro inhibidores de HDAC para el tratamiento de algunos cánceres. Estos son el ácido suberanilohidroxámico (Vorinostat; Zolinza®) para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T y el mieloma múltiple; Romidepsina (FK228; FR901228; Istodax®) para el tratamiento del linfoma de células T periférico; Panobinostat (LBH-589; Farydak®) para el tratamiento del mieloma múltiple; y belinostat (PXD101; Beleodaq®) para el tratamiento del linfoma de células T periférico. Sin embargo, estos fármacos tienen una eficacia limitada y pueden dar lugar a efectos secundarios no deseados. Por tanto, hay una necesidad de fármacos con un perfil de seguridad-eficacia mejorado.

60 Dada la función compleja de HDAC6 y su utilidad potencial en el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades neurológicas y enfermedades inflamatorias, hay una necesidad de inhibidores de HDAC (por ejemplo, inhibidores de HDAC6) con buenas propiedades terapéuticas.

65

Resumen de la divulgación

Un aspecto de la divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

- 20 X^1 es O;
 X^2 y X^4 son cada uno independientemente CR^1R^2 , C=O, S(O) o SO_2 ;
 X^3 es CR^1R^2 , Y^1 e Y^4 no están unidos a $-C(O)NHOH$ y son cada uno independientemente N o CR^1 ;
 Y^2 e Y^3 son cada uno independientemente N o CR^1 cuando no están unidos a $-C(O)NHOH$ e Y^2 e Y^3 son C cuando están unidos a $-C(O)NHOH$;
 L es $-C(O)-$, $-C(O)(CR^1R^2)_m-$, $o-C(O)(CR^1R^2)_mO-$, en donde L está unido al nitrógeno del anillo a través del carbonilo grupo;
 R se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo $-C_1-C_6$, alquenilo $-C_2-C_6$, cicloalquenilo $-C_4-C_8$, alquinilo $-C_2-C_6$, cicloalquilo $-C_3-C_8$, espirociclilo $-C_5-C_{12}$, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, espirociclilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, oxo, $-NO_2$, $-CN$, $-R^1$, $-R^2$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2NR^3R^4$, $-S(O)_2R^1$, $-C(O)R^1$, $-CO_2R^1$, $-NR^3S(O)_2R^1$, $-S(O)R^1$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^1$, heterociclilo, arilo y heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O, con la condición de que R no esté unido a L a través de un átomo de nitrógeno;
 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, $-R^3$, $-R^4$, alquilo $-C_1-C_6$, alquenilo $-C_2-C_6$, cicloalquenilo $-C_3-C_8$, alquinilo $-C_2-C_6$, cicloalquilo $-C_3-C_8$, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, -OH, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NH$ alquilo C_1-C_6 , $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-S(O)_2N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-N$ (alquilo C_1-C_6) $S(O)_2R^5$, $-S(O)_2$ (alquilo C_1-C_6), $-(alquilo C_1-C_6)S(O)_2R^5$, $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_6 , $-N$ (alquilo C_1-C_6) $S(O)_2$ alquilo C_1-C_6 , y $-(CHR^5)_nNR^3R^4$, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, NO_2 , oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^3$, $-NHR^3$, $-NR^3R^4$, $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-NR^3S(O)_2R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^5$, heterociclilo, arilo y heteroarilo que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O;
o R^1 y R^2 pueden combinarse con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un espirociclilo, espiroheterociclilo o un espirocicloalquenilo;
o R^1 y R^2 , cuando están en átomos adyacentes, pueden combinarse para formar un heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, o cicloalquenilo;
o R^1 y R^2 , cuando están en átomos no adyacentes, pueden combinarse para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio;
 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, alquilo $-C_1-C_6$, alquenilo $-C_2-C_6$, cicloalquenilo $-C_3-C_8$, alquinilo $-C_2-C_6$, cicloalquilo $-C_3-C_8$, heterociclilo, -OH, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NH$ alquilo C_1-C_6 , $-N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-S(O)_2N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $-N$ (alquilo C_1-C_6) $S(O)_2R^5$, $-S(O)_2$ (alquilo C_1-C_6), $-(alquilo C_1-C_6)S(O)_2R^5$, $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 , $-CO_2$ alquilo C_1-C_6 , $-N$ (alquilo C_1-C_6) $S(O)_2$ alquilo C_1-C_6 y $-(CHR^5)_nNR^3R^4$, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, NO_2 , oxo, $-CN$, $-R^5$, $-OR^3$, $-NHR^3$, NR^3R^4 , $-S(O)_2N(R^3)_2$, $-S(O)_2R^5$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-NR^3S(O)_2R^5$, $-S(O)R^5$, $-S(O)NR^3R^4$, $-NR^3S(O)R^5$, heterociclilo, arilo, y heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O;
o R^1 y R^2 pueden combinarse con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un espirociclilo, espiroheterociclilo o un espirocicloalquenilo;
o R^1 y R^2 pueden combinarse con R^1 o R^2 en átomos adyacentes para formar un heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O, o cicloalquenilo;

o R¹ y R² pueden combinarse con R¹ o R² en átomos no adyacentes, para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, alquilo -C₁-C₆, alquenilo -C₂-C₆, cicloalquenilo -C₃-C₈, alquinilo -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)S(O)₂R⁵, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, y -(CHR⁵)_nN(alquilo C₁-C₆)₂, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -O(alquilo C₁-C₆) -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂NH alquilo C₁-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)₂ alquilo C₁-C₆, -S(O)R⁵, -S(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)R⁵, heterociclilo, arilo y heteroarilo que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O;

R⁵ se selecciona independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, alquilo -C₁-C₆, -alquenilo C₂-C₆, cicloalquenilo -C₃-C₈, alquinilo -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, -OH, halógeno, NO₂, -CN, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂ alquilo C₁-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)SO₂ alquilo C₁-C₆, -S(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)(alquilo C₁-C₆) y -(CH₂)_nN(alquilo C₁-C₆)₂; cada n es independientemente y en cada aparición un número entero de 0 a 6; y cada m es independientemente y en cada aparición un número entero de 1 a 6.

En la presente se describe un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con HDAC, por ejemplo, modulación de HDAC6 en un sujeto con necesidad de ello, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

En la presente se describe un método para inhibir una HDAC, por ejemplo, HDAC6. El método implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

En la presente se describe un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la modulación de HDAC6.

En la presente se describe el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la modulación de HDAC6.

Otro aspecto de la divulgación está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o surfactante. La composición farmacéutica puede ser eficaz para tratar una enfermedad o trastorno asociado con HDAC, por ejemplo, la modulación de HDAC6 en un sujeto con necesidad de ello. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender los compuestos de la presente divulgación para su uso en el tratamiento de enfermedades descritas en la presente. Las composiciones pueden contener por lo menos un compuesto de la divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable. La divulgación también proporciona el uso de los compuestos descritos en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con las HDAC.

La presente divulgación también proporciona compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades o trastornos humanos incluyendo, sin limitación, enfermedades o trastornos oncológicos, neurológicos, inflamatorios, autoinmunes, infecciosos, metabólicos, hematológicos o cardiovasculares.

La presente divulgación también proporciona compuestos que son útiles en la inhibición de las enzimas HDAC dependientes de zinc, por ejemplo HDAC6. Estos compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades incluyendo el cáncer.

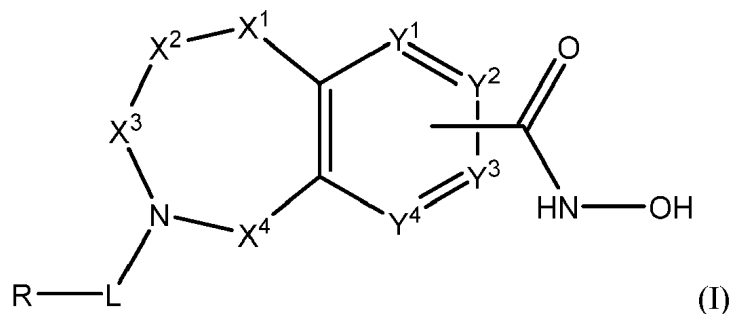
La presente divulgación proporciona además compuestos que pueden inhibir una HDAC, por ejemplo, HDAC6. En algunas realizaciones, el perfil de eficacia-seguridad de los compuestos de la presente divulgación puede mejorarse con respecto a otros inhibidores de HDAC conocidos (por ejemplo, HDAC6). Adicionalmente, la presente tecnología también tiene la ventaja de poder usarse para varios tipos diferentes de enfermedades, incluyendo las indicaciones cancerosas y no cancerosas. Las características y ventajas adicionales de la presente tecnología serán evidentes para un experto en la técnica tras leer la Descripción detallada de la divulgación, a continuación.

Descripción detallada de la divulgación

La HDAC6 es una histona desacetilasa dependiente de zinc que tiene dos dominios catalíticos. La HDAC6 puede interactuar y desacetilar proteínas que no son histonas, incluyendo HSP90 y α -tubulina. La acetilación de

HSP90 está asociada con la pérdida de la función de HSP90. La HDAC6 también está implicada en la degradación de proteínas mal plegadas como parte del agrosoma. Por consiguiente, la inhibición de HDAC6 puede tener efectos en sentido descendente que pueden desempeñar un papel en el desarrollo de ciertas enfermedades como el cáncer. La presente divulgación proporciona inhibidores de una HDAC, por ejemplo, HDAC6 y métodos para usar los mismos para tratar la enfermedad.

En un primer aspecto de la divulgación, se describen compuestos de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Y³ e Y⁴ se describen como anteriormente.

Los detalles de la divulgación se exponen en la descripción acompañante a continuación. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la puesta en práctica o prueba de la presente divulgación, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece esta divulgación.

Definiciones

Los artículos "un" y "uno" se usan en esta divulgación para referirse a uno o más de uno (por ejemplo, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" se usa en esta divulgación para significar "y" o "o" a menos que se indique lo contrario.

Se entiende que el término "opcionalmente sustituido" significa que una fracción química dada (por ejemplo, un grupo alquilo) puede (pero no se requiere) estar unido a otros sustituyentes (por ejemplo, heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (por ejemplo, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes del hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, estar unido a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito en la presente. Por tanto, el término "opcionalmente sustituido" significa que una fracción química dada tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no tiene necesariamente ningún grupo funcional adicional.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un único punto (por ejemplo, bifenilo), o estar fusionados (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, -H, -halógeno, -O-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, -O alqueno C₂-C₆, -O alquino C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O) alquilo C₁-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -OC(O)O alquilo C₁-C₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -S(O)NH alquilo C₁-C₆, y -S(O)N(alquilo C₁-C₆)₂. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Además, cuando contiene dos anillos fusionados, los grupos arilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillo ejemplares de estos grupos arilo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo y tetrahidrobenzoanilenilo.

A menos que se defina específicamente lo contrario, "heteroarilo" significa un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos

en el anillo seleccionados de N, S, P y O, los átomos del anillo restantes siendo C. Heteroarilo como se define en la presente también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona de N, S, P y O. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en la presente. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofen-2-ilo, quinolilo, benzopirano, isotiazol, tiazolia, tiazolilo, tiadiazol, indazol, bencimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3], 3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolínilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidro pirrolo [1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1λ²-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridin-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzooxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazol, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo [1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo y derivados de los mismos. Además, cuando contienen dos anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillos ejemplares de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo y dihidrobenzoxanilo.

"Alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los grupos alquilo C₁-C₆ contienen de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, isopentilo y neopentilo.

El término "alqueno" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado tendiendo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alqueno pueden tener de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena de alqueno lineal. Los grupos alqueno ejemplares incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo e i-butenilo. Un grupo alqueno C₂-C₆ es un grupo alqueno que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "alquino" significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un enlace triple carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado tendiendo de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquino pueden tener de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior como metilo, etilo o propilo están unidos a una cadena lineal de alquino. Los grupos alquino ejemplares incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo y n-pentinilo. Un grupo alquino C₂-C₆ es un grupo alquino que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" significa anillos de carbono saturados monocíclicos o policíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2.2.2]octanilo o biciclo[2.2.2]octenilo. Un cicloalquilo C₃-C₈ es un grupo cicloalquilo que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono. Un grupo cicloalquilo puede estar fusionado (por ejemplo, decalina) o puenteado (por ejemplo, norbornano).

El término "cicloalqueno" significa anillos de carbono insaturados no aromáticos monocíclicos que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo y norborenilo. Un cicloalqueno C₃-C₈ es un grupo cicloalqueno que contiene entre 3 y 8 átomos de carbono.

Los términos "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se refieren a anillos monocíclicos o policíclicos de 3 a 24 miembros que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno o azufre y en los que no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el anillo de carbono o heteroátomos. Los anillos de heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, dióxido de tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo y homotropinilo. Un anillo heterociclilo o heterocicloalquilo también puede fusionarse o puentearse, por ejemplo, puede ser un anillo bicíclico.

Como se usa en la presente, el término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "carbonilo" se refiere a un grupo funcional que compone un átomo de carbono unido con enlace

doble a un átomo de oxígeno. En la presente puede estar abreviado como "oxo", como C(O) o como C=O.

"Espirociclo" o "espirocíclico" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza, o idéntico en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos en un espirociclo pueden fusionarse a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Uno o más de los átomos de carbono en el espirociclo puede estar sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, S, o P). Un espirociclo C₃-C₁₂ es un espirociclo que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo.

Se entiende que el término "heterociclo espirocíclico" o "espiroheterociclo" significa un espirociclo en el que por lo menos uno de los anillos es un heterociclo (por ejemplo, por lo menos uno de los anillos es furanilo, morfolinilo o piperadinilo).

La divulgación también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto divulgado y un portador farmacéuticamente aceptable. Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, como las sales de acetato, amonato (4,4-diaminostilbeno-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, clorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluoro-fosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, setionatoe, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, , 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiyoduro y valerato.

El término "estereoisómeros" se refiere al conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y comparten la misma conectividad de enlace entre esos átomos, pero difieren en la estructura tridimensional. El término "estereoisómero" se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos.

El término "diastereómeros" se refiere al conjunto de estereoisómeros que no pueden superponerse mediante rotación alrededor de enlaces simples. Por ejemplo, los enlaces dobles cis- y trans-, la sustitución endo- y exo- en sistemas de anillos bicíclicos y los compuestos que contienen múltiples centros estereogénicos con diferentes configuraciones relativas se consideran diastereómeros. El término "diastereómero" se refiere a cualquier miembro de este conjunto de compuestos. En algunos ejemplos presentados, la vía sintética puede producir un único diastereómero o una mezcla de diastereómeros. En algunos casos, estos diastereómeros se separaron y en otros casos se usa un enlace ondulado para indicar el elemento estructural donde la configuración es variable.

El término "enantiómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término "enantiómero" se refiere a un único miembro de este par de estereoisómeros. El término "racémico" se refiere a una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros.

El término "tautómeros" se refiere a un conjunto de compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos, pero difieren en la conectividad de enlaces y están en equilibrio entre sí. Un "tautómero" es un único miembro de este conjunto de compuestos. Normalmente, se dibuja un único tautómero, pero se entiende que esta estructura única represente todos los tautómeros posibles que puedan existir. Los ejemplos incluyen tautomerismo de enol-cetona. Cuando se dibuja una cetona, se entiende que las formas enol y cetona son parte de la divulgación.

Una "cantidad eficaz" cuando se usa en relación con un compuesto es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe en la presente.

El término "portador", como se usa en esta divulgación, abarca portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo como una carga, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación líquido o sólido, implicado en llevar o el transporte un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

El término "tratar" con respecto a un sujeto, se refiere a mejorar por lo menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye curar, mejorar o por lo menos mejorar parcialmente el trastorno.

El término "trastorno" se usa en esta divulgación para signifique, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad, afección o dolencia, a menos que se indique lo contrario.

El término "administrar", "administrando" o "administración" como se usa en esta divulgación se refiere o a administrar directamente un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto divulgado

o una composición a un sujeto, o administrar un derivado o análogo de profármaco del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

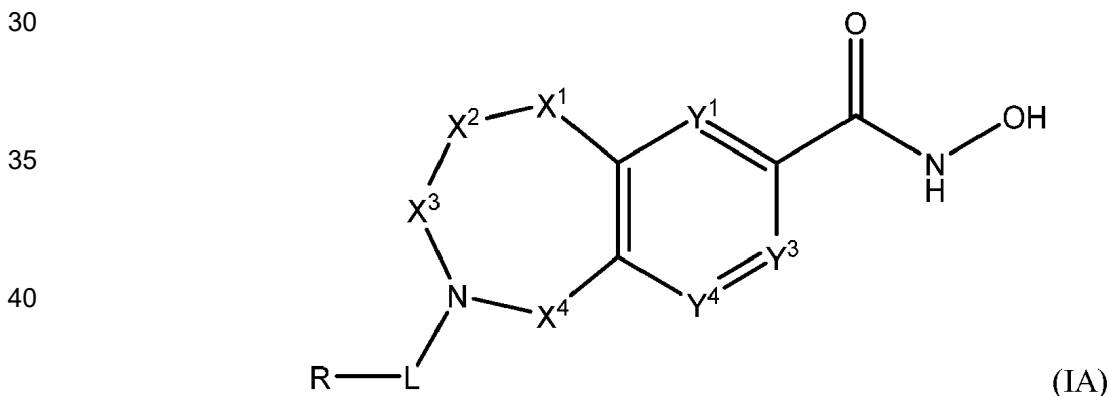
5 El término "profármaco", como se usa en esta divulgación, significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto divulgado. Además, como se usa en la presente, un profármaco es un fármaco que está inactivo en el cuerpo, pero que se transforma en el cuerpo típicamente durante la absorción o después de la absorción del tracto gastrointestinal en el compuesto activo. La conversión del profármaco en el compuesto activo en el cuerpo puede realizarse química o biológicamente (por ejemplo, usando una enzima).

15 El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y solvente. Tales solventes para el propósito de la divulgación pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de solventes adecuados incluyen, pero no están limitados a, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula solvente son referidos típicamente como hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

20 El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

25 Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un humano, un ratón, una rata, una coballa, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

En otra realización de la divulgación se describen compuestos de la fórmula IA:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y³ e Y⁴ se definen como anteriormente en la Fórmula I.

En una realización de los compuestos de Fórmula IA, X⁴ es CR¹R².

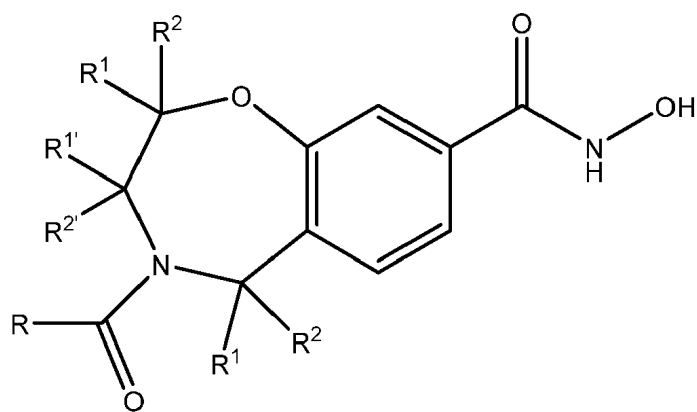
50 En otra realización de los compuestos de Fórmula IA, X¹ es O y X⁴ es CR¹R².

En algunas realizaciones de la divulgación, los compuestos de Fórmula IA pueden ser de Fórmula IA-1:

55

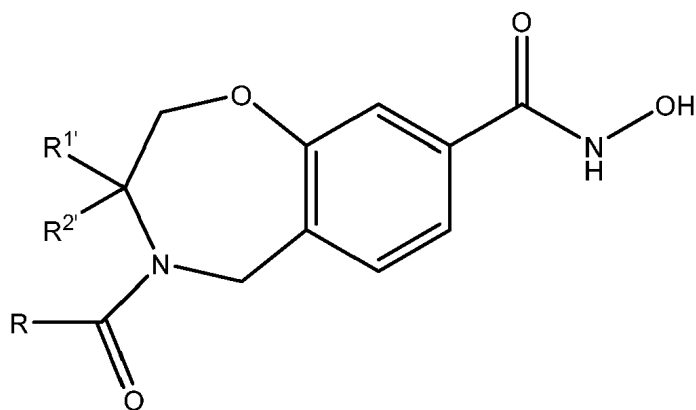
60

65

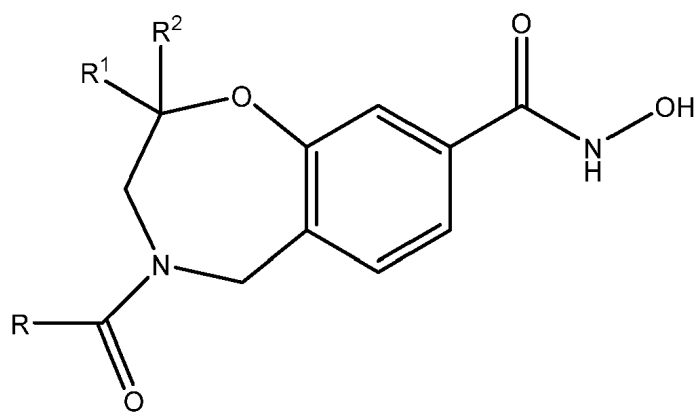


(IA-1).

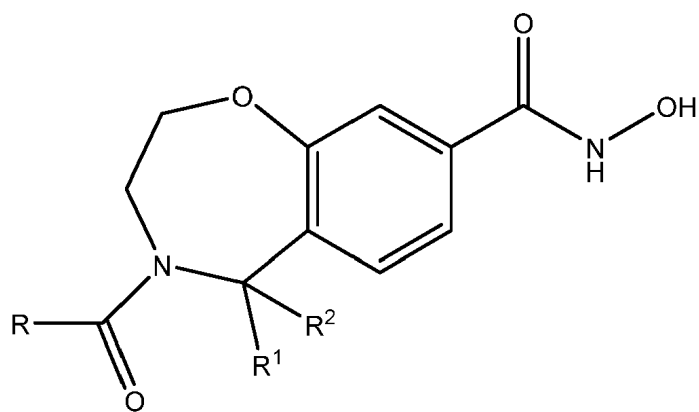
Por ejemplo, en algunas realizaciones de Fórmula IA-1, los compuestos pueden ser de Fórmula IA-1a, Fórmula IA-1b, Fórmula IA-1c, Fórmula IA-1d, Fórmula IA-1e o Fórmula IA-1f:



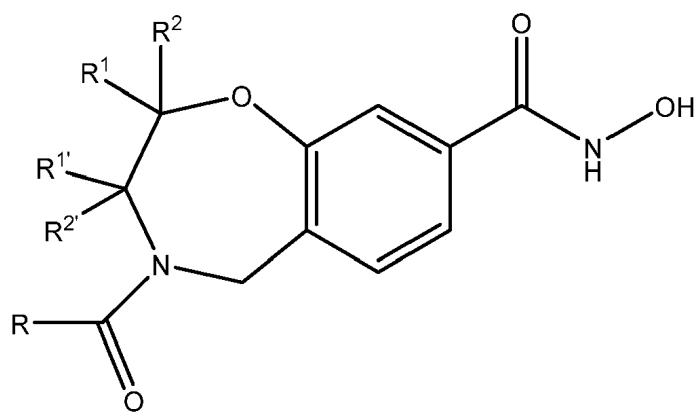
(IA-1a);



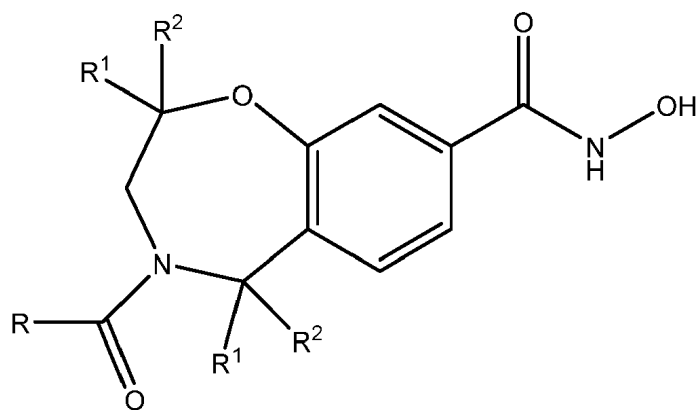
(IA-1b);



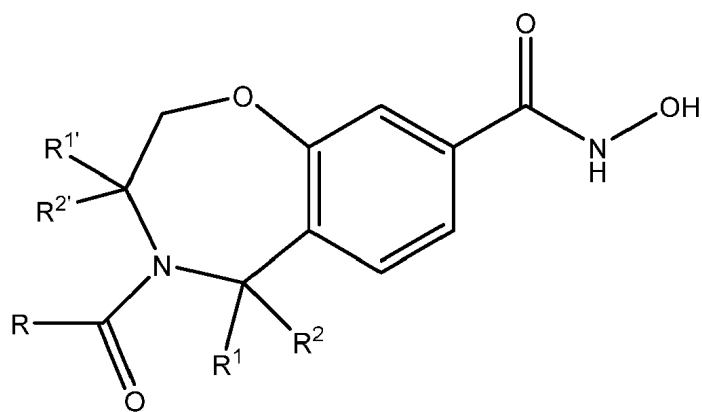
(IA-1c);



(IA-1d);

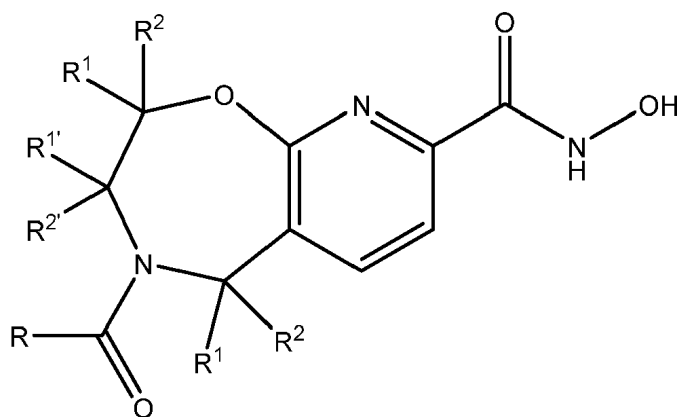


(IA-1e);



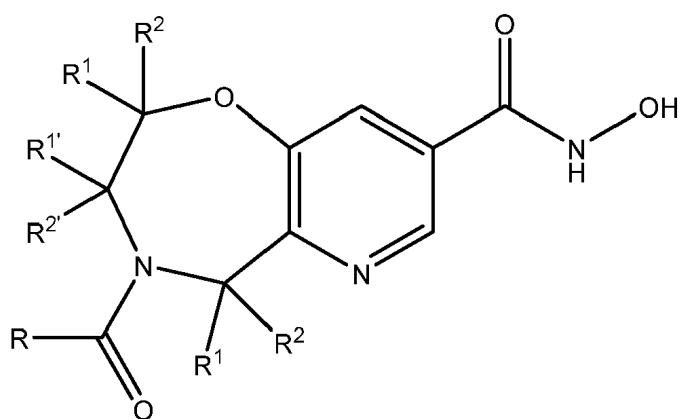
(IA-1f).

En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-2:



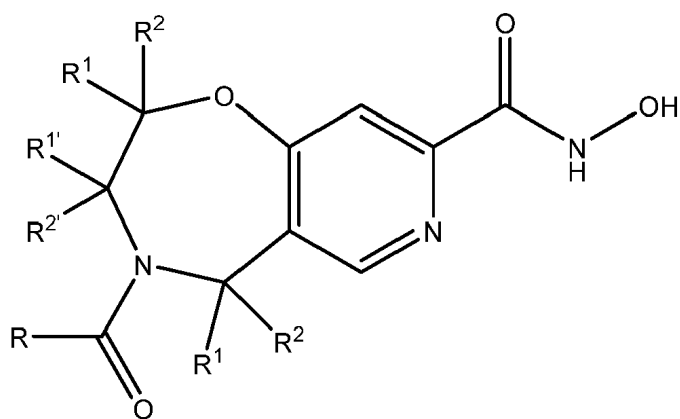
(IA-2).

En otra realización más de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-3:

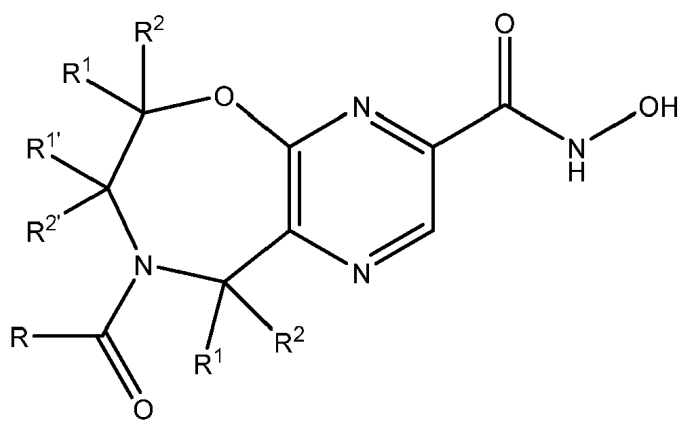


(IA-3).

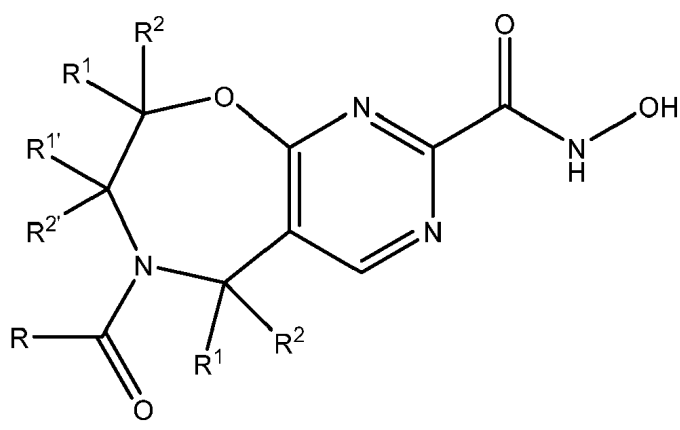
En otras realizaciones más de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-4:



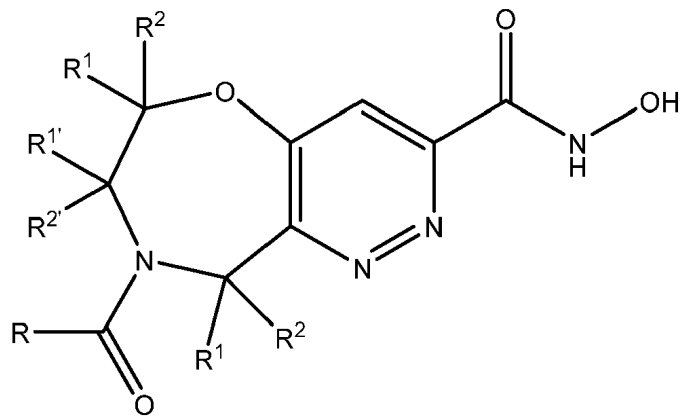
En otra realización más de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-5:



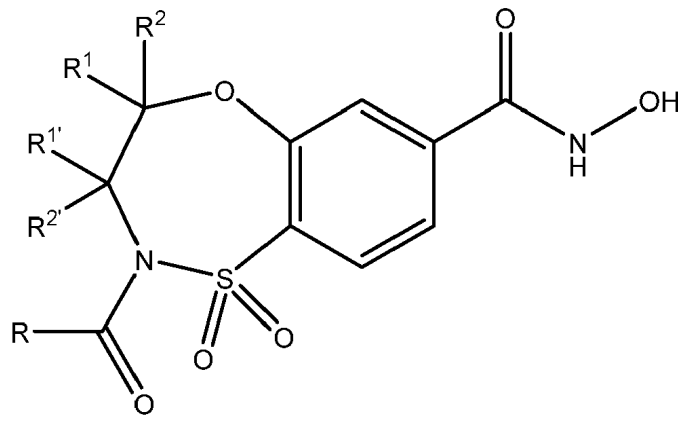
En otra realización más de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-6:



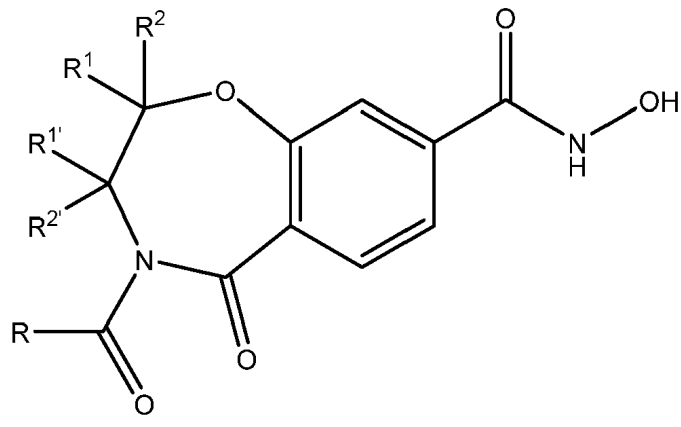
En otra realización más de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-7:



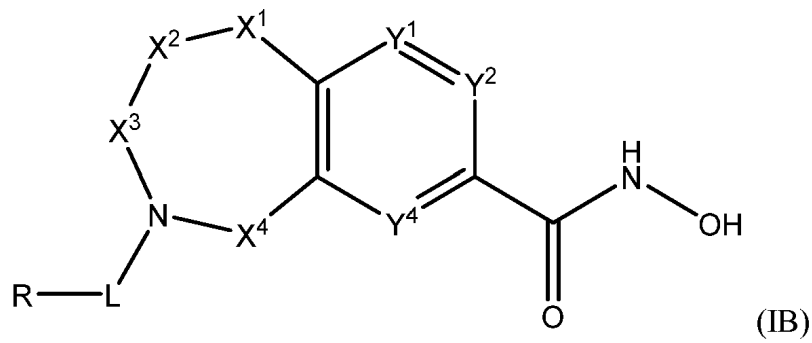
En una realización adicional de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto también es de Fórmula IA-9:



En otra realización de los compuestos de Fórmula IA, el compuesto es de Fórmula IA-10:



En una realización de la divulgación también se describen compuestos de la fórmula IB:

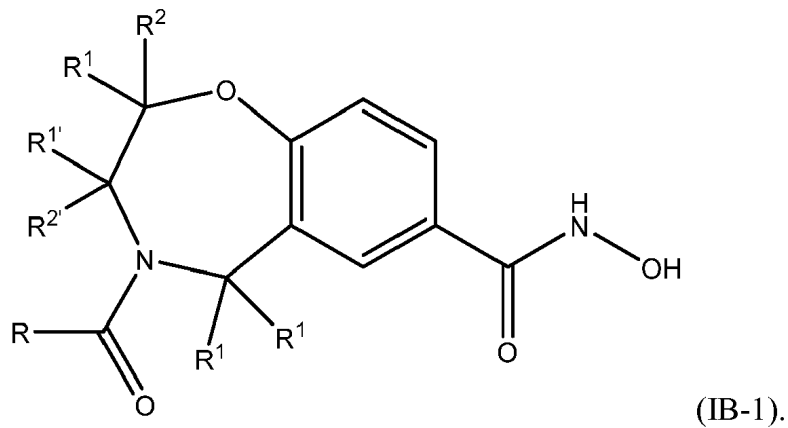


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde R, L, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y² e Y⁴ se definen como anteriormente en la Fórmula I.

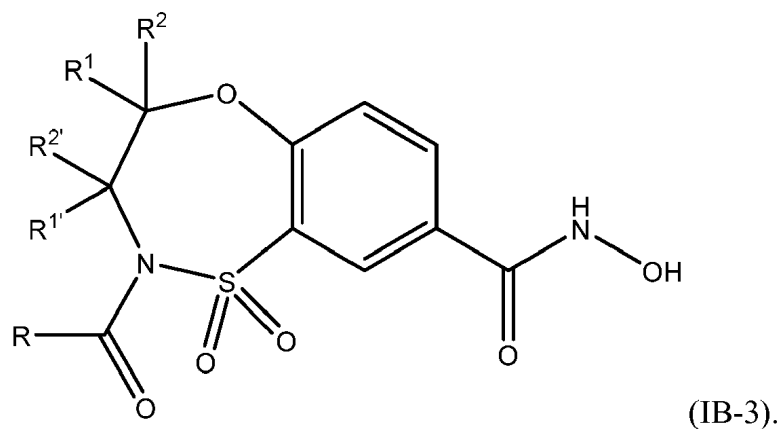
En una realización de los compuestos de Fórmula IB, X⁴ es CR¹R².

En otra realización de los compuestos de Fórmula IB, X¹ es O y X⁴ es CR¹R².

En algunas realizaciones de la divulgación, los compuestos de Fórmula IB, pueden ser de Fórmula IB-1:



En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IB, el compuesto también puede ser de Fórmula IB-3:



En otras realizaciones de los compuestos de Fórmula IB, el compuesto es de Fórmula (IB-4):

5 En otra realización más, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es CR¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, y L es -C(O)(CR¹R²)_m-. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es CR¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_m-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es CR¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_m-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

10 En otra realización más, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es CR¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, y L es -C(O)(CR¹R²)_mO-. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es CR¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_mO- y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es CR¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_mO-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

15 En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹ e Y⁴ es N. En otra realización más, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N e Y² es C. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C y L es -C(O)-. En otra realización más, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C, L es -C(O)-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C, L es -C(O)-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

20 En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C y L es -C(O)(CR¹R²)_m-. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C, L es -C(O)(CR¹R²)_m-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N¹, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C, L es -C(O)(CR¹R²)_m-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

25 En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C y L es -C(O)(CR¹R²)_mO-. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C, L es -C(O)(CR¹R²)_mO-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es CR¹, Y⁴ es N, Y² es C, L es -C(O)(CR¹R²)_mO-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

30 En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C e Y⁴ es N. En otra realización más, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N e Y² es CR¹. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, y L es -C(O)-. En otra realización más, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

35 En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, y L es -C(O)(CR¹R²)_m-. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_m-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N¹, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_m-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

40 En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, y L es -C(O)(CR¹R²)_mO-. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_mO-, y R¹ es H o alquilo -C₁-C₆. En otra realización, X¹ es O, X² es CR¹R², X³ es CR¹R², X⁴ es CR¹R², Y¹ es N, Y³ es C, Y⁴ es N, Y² es CR¹, L es -C(O)(CR¹R²)_mO-, y R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio.

45 En algunas realizaciones de Fórmula (I), X² es CR¹R²; R¹ es -H, o alquilo -C₁-C₆; y R² es -H, -R³, arilo, o alquilo -C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -OR³, y -NR³R⁴.

50 En algunas realizaciones de Fórmula (I), X³ es CR¹R²; R¹ es -H, o alquilo -C₁-C₆; y R² es -H, heterociclilo, o alquilo -C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, y -OR³.

55 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R¹ y R² se combinan con el átomo al que están unidos para formar un espirociclo. En otra realización, R¹ y R² se combinan con el átomo al que ambos están unidos para formar un espiroheterociclo. En otra realización, R¹ y R² se combinan con el átomo al que ambos están unidos para formar un espirocicloalkquenilo.

60 En algunas realizaciones de Fórmula (I), R¹ y R², cuando están en átomos adyacentes, se combinan para

formar un heterociclo. En otra realización, R^1 y R^2 , cuando están en átomos adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo. En aún otra realización, R^1 y R^2 , cuando están en átomos adyacentes, se combinan para formar un cicloalqueno. En otra realización, R^1 y R^2 , cuando están en átomos adyacentes, se combinan para formar un arilo. En otra realización más, R^1 y R^2 , cuando están en átomos adyacentes, se combinan para formar un heteroarilo que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R^1 y R^2 , cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalquilo intermedio. En otra realización, R^1 y R^2 , cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un cicloalqueno intermedio. En otra realización más, R^1 y R^2 , cuando están en átomos no adyacentes, se combinan para formar un heterocicloalquilo.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R^1 y R^2 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espirociclo. En otra realización, R^1 y R^2 se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un espiroheterociclo. En otra realización más, R^1 y R^2 se combinan con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un espirocicloalqueno.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos adyacentes para formar un heterociclo. En otra realización, R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos adyacentes para formar un cicloalquilo. En otra realización más, R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos adyacentes para formar un arilo. En otra realización, R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos adyacentes para formar un heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P u O. En otra realización, R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos adyacentes para formar un cicloalqueno.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos no adyacentes, para formar un cicloalquilo intermedio. En otra realización, R^1 y R^2 se combinan con R^1 o R^2 en átomos no adyacentes, para formar un heterocicloalquilo intermedio.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), n es de 1 a 6. En otra realización, n es de 0 a 5. En otra realización más, n es de 0 a 4. En otra realización más, n es de 1 a 4. En otra realización, n es de 0 a 3. En otra realización más, n es de 0 a 2. En otra realización más, n es 0 o 1. En otra realización, n es 1 o 2.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), m es de 1 a 6. En otra realización, m es de 1 a 5. En otra realización más, m es de 1 a 4. En otra realización más, m es de 1 a 3. En otra realización, m es 1 o 2. En otra realización más, m es 2 o 3. En otra realización más, m es de 2 a 4.

En algunas realizaciones de Fórmula (I), X^1 es O, X^2 es CR^1R^2 y X^4 es CR^1R^2 .

En una realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula I es:

4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-(piridin-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2,6-dimetilbenzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida
 N-hidroxi-4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-(propilamino)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 7-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-
 2-carboxilato de terc-butilo;
 7-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-
 2-carboxilato 5,5-dióxido de terc-butilo;
 (S)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-benzoil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-acetil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-formil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-3H-spiro[isobenzofurano-
 1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo;
 N-hidroxi-4-(8-azaspiro[4.5]decano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 8-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2-azaspiro[4.5]decano-2-
 carboxilato de terc-butilo;
 N-hidroxi-4-(2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 6-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2-azaspiro[4.4]nonano-2-

- carboxilato de terc-butilo;
 N-hidroxi-4-(2-azaspiro[4.4]nonano-6-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3H-spiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 5 2-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2H-spiro[benzofurano-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo;
 N-hidroxi-4-(2H-spiro[benzofurano-3,4'-piperidina]-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 10 3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2,3-dihidrospiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo;
 4-(2,3-dihidrospiro[indeno-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 15 9-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-3-azaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo;
 2-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo;
- 20 N-hidroxi-4-(3-azaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(5-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(5-azaspiro[2.4]heptano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 25 N-hidroxi-4-(6-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 1-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;
- 30 (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 35 (R)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 40 (S)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 45 N-hidroxi-3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-acetil-N-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 50 (R)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 55 (S)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 60 (R)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 65 (R)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopentano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofeno-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-(1,1-dioxidotietano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-metilpropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-(1-acetilpirrolidina-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
- 5 4-(ciclohexanocarbolil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclohexanocarbolil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclohexanocarbolil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
- 10 N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1H-indol-5-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 15 N-hidroxi-4-(1-fenilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenoxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(4-(difluorometoxi)benzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-fenoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 20 4-(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2,4-dimetoxibenzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(benzofurano-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 25 N-hidroxi-4-(4-morfolinobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclopropanocarbolil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclobutanocarbolil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 30 4-(2-ciclohexil-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-triene-7-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 35 N-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(2-fenoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 40 4-(2-(3-clorofenoxi)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclopentanocarbolil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-isobutiril-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 45 N-hidroxi-4-(2-(2-metiltiazol-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(4-fluorofenil)propanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 50 4-(2,3-dihidro-1H-indeno-2-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenoxipropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-acetilpiperidina-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenoxibutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 55 N-hidroxi-4-(2-fenilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-isobutoxiacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 60 N-hidroxi-4-(N-metil-N-(metilsulfonil)glicil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(2,2-dimetilciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-ciclopropilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-hidroxiopropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 65 N-hidroxi-4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- N-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 5 4-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(naftalen-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 10 N-hidroxi-4-(2-(2-metoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 15 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(tiofen-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-(4-metoxifenil)-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(1H-tetrazol-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 20 N-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-metil-2-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-hidroxi piperidin-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-isobutoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(terc-butoxi)-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 25 N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenoxi-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-isobutoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 30 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 35 N-hidroxi-4-(4-metoxi-2-(piridin-2-il)butanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3,3-difluorociclopentano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-((1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 40 N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-3-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-acetilpirrolidina-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclopentano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 45 N-hidroxi-4-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 50 N-hidroxi-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-benzilciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 55 N-hidroxi-4-(1-(fenilsulfonil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 60 4-(1-(2-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(3-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(piridin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(pirazin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-fenoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 65 4-(1-((1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-

- carboxamida;
- N-hidroxi-4-(1-(tiofen-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 5 N-hidroxi-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-8-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida;
- 8-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- 10 (R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- (R)-4-formil-N-hidroxi-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- 15 (R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- (R)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- 20 (S)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- (S)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 25 (R)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- 30 (R)-N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-spiro[benzo[f][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-
- carboxamida;
- (S)-3-etil-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 35 (S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- 40 (S)-N-hidroxi-4-((1r,4S)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- (S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- 45 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- 50 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- (S)-4-(3-etiloxetano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 55 (S)-4-(3-(4-fluorofenoxi)propanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1s,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[
- f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-
- tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 60 (S)-N-hidroxi-4-((1s,3R)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-((1r,3S)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
- 8-carboxamida;
- (S)-4-(3-(benziloxi)ciclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
- carboxamida;
- 65

- (3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-(tetrahidrofurano-2-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-metoxipropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(4-fluorobenzoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 5 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-propionil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclopropanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclopentanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-isobutiril-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 10 (S)-N-hidroxi-4-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-metoxi-3-metilbutanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 15 (3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(oxepane-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 20 (3S)-N-hidroxi-4-(2-isopropiltetrahidrofurano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metiltetrahidrofurano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 25 (3S)-4-((2R)-7-oxabicciclo[2.2.]heptano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-4-((2S)-7-oxabicciclo[2.2.]heptano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 30 (S)-N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 35 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1r,3S)-3-fenoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1s,3R)-3-fenoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 40 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((2R,3S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((2S,4S)-2-isopropiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 45 (S)-4-benzoil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(3-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpropanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 50 (S)-4-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 55 (S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 60 4-(3-etiloxetano-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirrole-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazole-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 65 N-hidroxi-4-(2-mesitilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- N8-hidroxi-N2,N2-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-2,8-dicarboxamida;
 (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 5 (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 10 (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 15 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 20 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 25 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1r,4S)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 30 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 35 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 40 (S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (2R,5R)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (2S,5S)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 45 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(1H-benzo[d]imidazole-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 50 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 55 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-3-benzil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida; o
 N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida.
- 60

En una realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula I es:

- (R)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-((trifluorometoxi)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 65 (R)-N-hidroxi-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-((trifluorometoxi)metil)-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-N-hidroxi-3,5-dimetil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-N-hidroxi-3,5-dimetil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-6-fluoro-N-hidroxi-3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;o
 (S)-6-fluoro-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida.

En otra realización de la divulgación, los compuestos de Fórmula I son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son el enantiómero (S). En otras realizaciones, los compuestos son el enantiómero (R). En alguna realización, puede asignarse a cada molécula la configuración enantiomérica (R) o (S). En otras realizaciones, la configuración enantiomérica (R) o (S) puede no asignarse a las moléculas a pesar de la purificación o separación enantiomérica de las moléculas. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula I pueden ser enantiómeros (+) o (-).

Debe entenderse que todas las formas isoméricas están incluidas dentro de la presente divulgación, incluyendo mezclas de las mismas. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z o la configuración cis o trans. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende que se incluyan todas las formas tautoméricas. En alguna realización, puede asignarse a cada molécula la configuración cis o trans. En otras realizaciones, puede no asignarse a las moléculas la configuración cis o trans a pesar de la purificación química o separación de los diastereómeros.

Métodos de sintetizar los compuestos divulgados

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse mediante una variedad de métodos, incluyendo química estándar. Las vías sintéticas adecuadas se representan en los esquemas proporcionados a continuación.

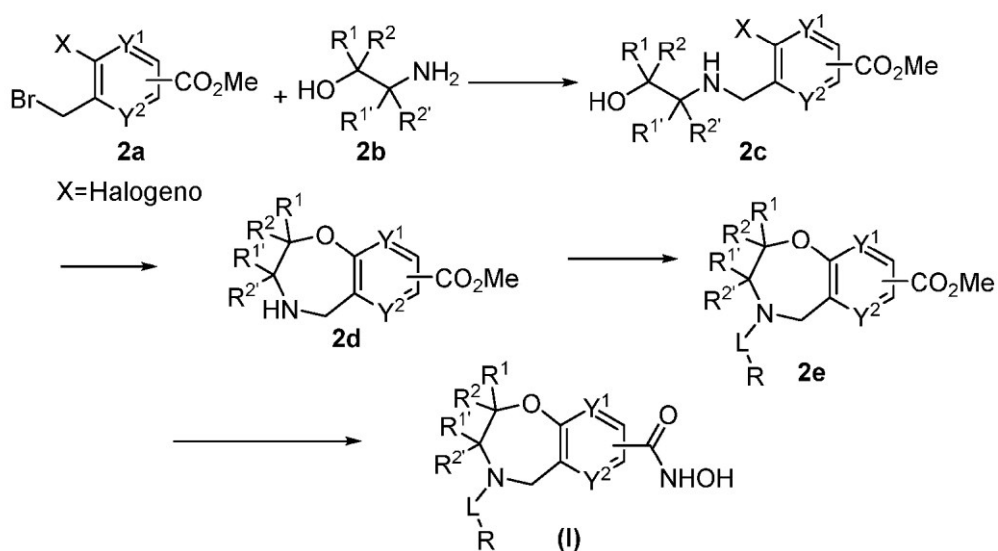
Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se expone en parte mediante los siguientes esquemas y ejemplos sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios o la química generales. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de Fórmula I.

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula I. Por consiguiente, la presente divulgación incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero o diastereómero único, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier producto intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Ver, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E.L. Eliel, S.H. Wilen y L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Los compuestos descritos en la presente pueden prepararse a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o sintetizarse usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

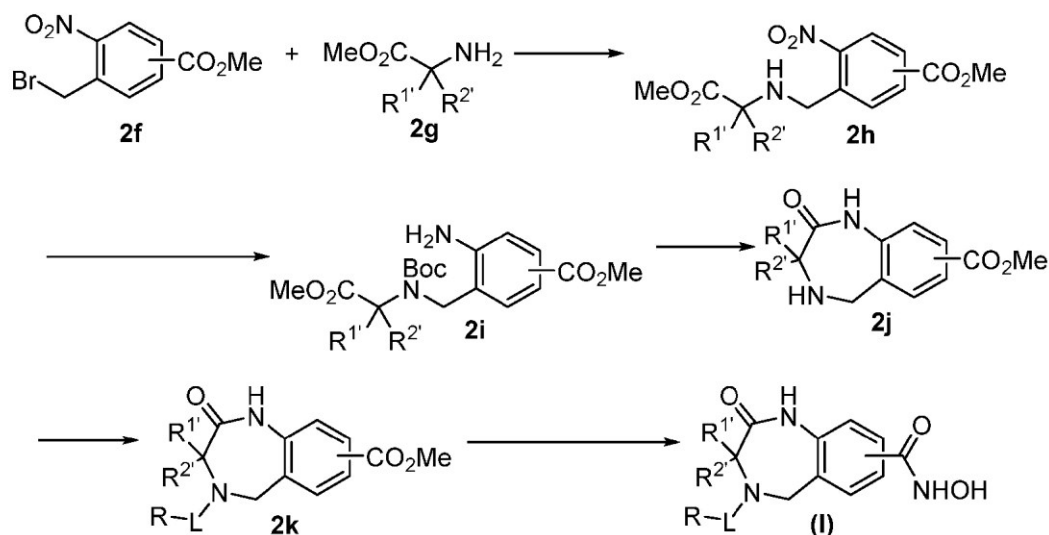
Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como aprecian los expertos en la técnica. Estos métodos incluyen, pero no están limitados, a los métodos descritos a continuación. Los compuestos de la presente divulgación pueden sintetizarse siguiendo los pasos descritos en los Esquemas Generales 1, 2, 3, 4 y 5 que comprenden diferentes secuencias de ensamblaje de productos intermedios **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e**, **2f**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j**, **2k**, **2m**, **2n**, **2o**, **2p**, **2q**, **2r**, **2s**, **2t**, **2u**, **2v**, **2w**, **2x**, **2y**, **2z**, **2aa**, **2bb** y **2cc**. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se elaboran mediante procedimientos conocidos en la bibliografía informada o como se ilustra.

Esquema 1. Síntesis general de éteres, tioéteres, o sulfonas descritas en la divulgación.

en donde L, R, R¹, R², R^{1'}, R^{2'}, Y¹ e Y² se definen como en la Fórmula (I).

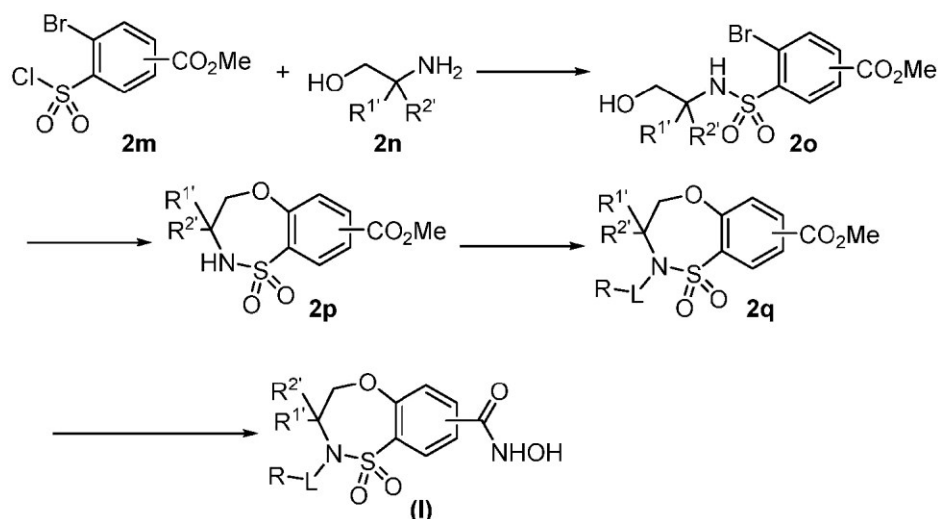
- 5 La manera general de preparar moléculas objetivo de Fórmula (I) usando los productos intermedios **2a**, **2b**, **2c**, **2d** y **2e** se describe en el Esquema General 1. La adición nucleofílica del alcohol **2b** al producto intermedio **2a** usando una base, por ejemplo, carbonato de potasio (K₂CO₃), en un solvente, por ejemplo, acetonitrilo (MeCN), proporciona el Producto intermedio **2c**. La ciclación del producto intermedio **2c** en presencia de una cantidad catalítica de un catalizador metálico, por ejemplo, yoduro de cobre (CuI), acetato de paladio (Pd(OAc)₂), etc., y una base, por ejemplo, carbonato de potasio (K₂CO₃), en un solvente, por ejemplo, isopropanol (i-PrOH), opcionalmente a temperatura elevada, proporciona el Producto intermedio **2d**. La acilación del producto intermedio **2d** con un haluro de acilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), y opcionalmente a temperaturas elevadas proporciona el producto intermedio **2e**. Alternativamente, el acoplamiento de un ácido carboxílico con el Producto intermedio **2d** bajo condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridinio3-óxido hexafluoro-fosfato (HATU) u O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente, por ejemplo, diclorometano o DMF proporciona el producto intermedio **2e**. El producto intermedio **2e** también puede obtenerse haciendo reaccionar **2d** con un ácido carboxílico y un agente activador, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida (DMF). Tratamiento del producto intermedio **2e** con hidroxilamina y una base, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso (NaOH acuoso) en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH), proporciona compuestos de Fórmula (I).

Esquema 2. Síntesis general de amidas descritas en la divulgación (proporcionado por referencia)

en donde L, R, R¹ y R² se definen como en la Fórmula (I).

La manera general de preparar moléculas objetivo de Fórmula (I) usando los productos intermedios **2f**, **2g**, **2h**, **2i**, **2j** y **2k** se describe en el Esquema General 2. La adición nucleófila de la amina **2g** al Producto intermedio **2f** usando una base, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina (DIEA), y en un solvente, por ejemplo, MeCN, diclorometano (DCM) o DMF, proporciona el Producto intermedio **2h**. La protección del grupo amina en el producto intermedio **2h** con un grupo protector ácido lábil típico (por ejemplo., t-butoxicarbonilo (Boc)) usando un cloruro de alquilo y 4-dimetilaminopiridina (DMAP), en un solvente, por ejemplo, DCM o tetrahidrofurano (THF), seguido de hidrogenación en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, paladio sobre carbono, y gas de hidrógeno (H₂) en un solvente, por ejemplo, DCM, proporciona el Producto intermedio **2i**. La ciclación del producto intermedio **2i** en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio (K₂CO₃), y en un solvente, por ejemplo, isopropanol (i-PrOH), opcionalmente a temperaturas elevadas proporciona el Producto intermedio **2j**. La acilación del producto intermedio **2j** con un haluro de acilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), y opcionalmente a temperaturas elevadas proporciona el producto intermedio **2k**. Alternativamente, el acoplamiento de un ácido carboxílico con el Producto intermedio **2j** en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio3-óxido hexafluoro-fosfato (HATU) u O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente, por ejemplo, diclorometano o DMF proporciona el producto intermedio **2k**. El Producto intermedio **2k** también puede obtenerse haciendo reaccionar **2j** con un ácido carboxílico y un agente activador, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida (DMF). El tratamiento del producto intermedio **2k** con hidroxilamina y una base, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso (NaOH acuoso) en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH), proporciona compuestos de fórmula (I).

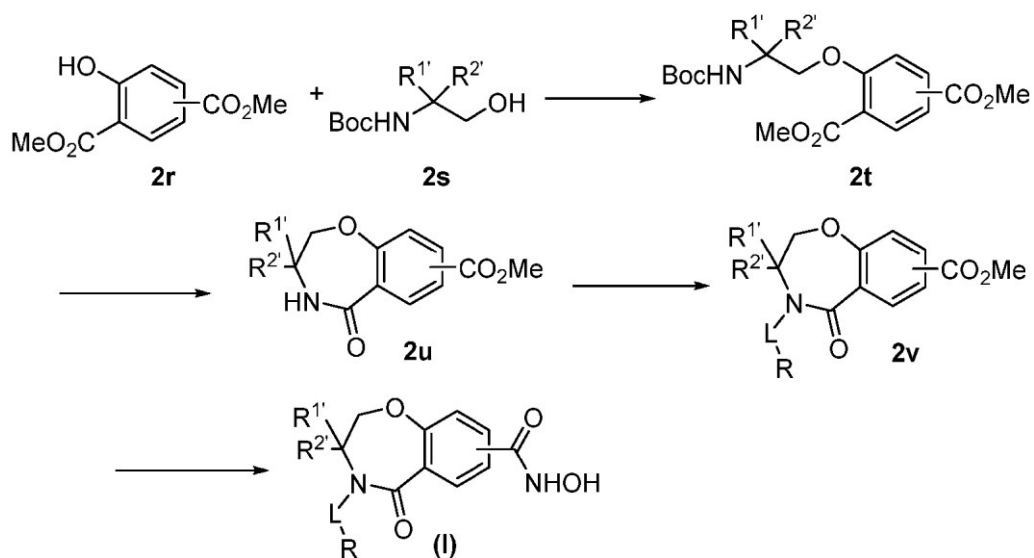
Esquema 3. Síntesis general de sulfonamidas descritas en la divulgación.



en donde L, R, R¹ y R² se definen como en la Fórmula (I).

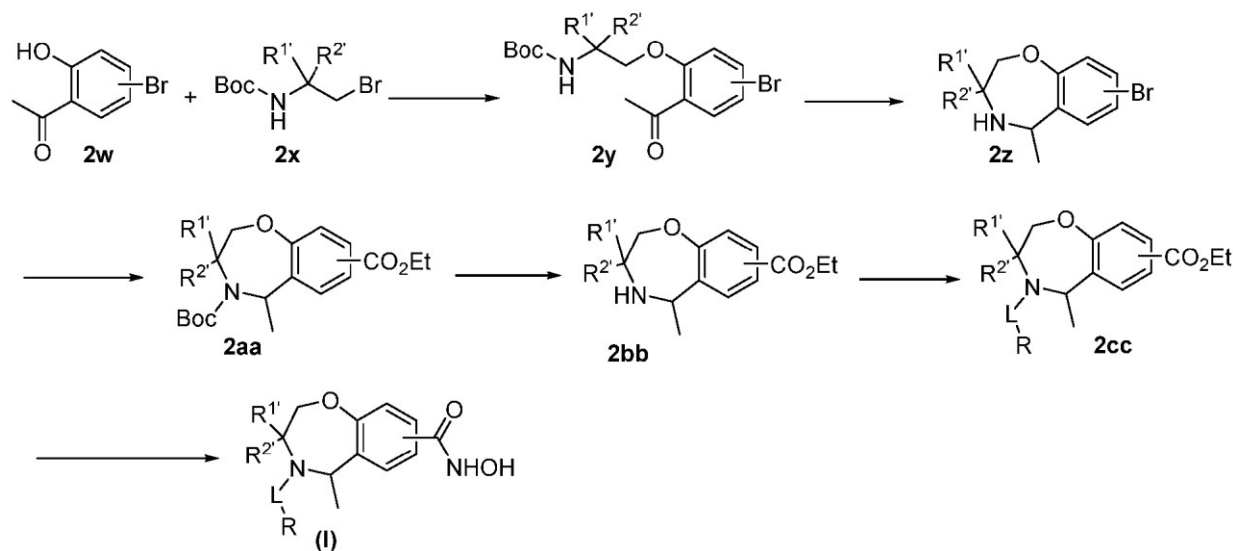
La manera general de preparar moléculas objetivo de Fórmula (I) mediante el uso de los productos intermedios **2m**, **2n**, **2o**, **2p** y **2q**, se describe en el Esquema general 3. La sulfonilación del alcohol **2n** con el Producto intermedio **2m** en presencia de un óxido metálico, por ejemplo, MgO, y en un solvente, por ejemplo, THF y o agua (H₂O), proporciona el producto intermedio **2o**. La ciclación del producto intermedio **2o** en presencia de una base, por ejemplo, metóxido de sodio (NaOMe), y en un solvente, por ejemplo, metanol (MeOH), i-PrOH, etc., proporciona el producto intermedio **2p**. La acilación del producto intermedio **2p** con un haluro de acilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), y opcionalmente a temperaturas elevadas proporciona el producto intermedio **2q**. Alternativamente, el acoplamiento de un ácido carboxílico con el Producto intermedio **2p** en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluoro-fosfato (HATU) u O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente, por ejemplo, diclorometano o DMF, proporciona el Producto intermedio **2q**. El producto intermedio **2q** también puede obtenerse haciendo reaccionar **2p** con un ácido carboxílico y un agente activador, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida (DMF). El tratamiento del producto intermedio **2q** con hidroxilamina y una base, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso (NaOH acuoso), en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH), proporciona compuestos de fórmula (I).

Esquema 4. Síntesis general de amidas descritas en la divulgación



en donde L, R, R¹ y R² se definen como en la Fórmula (I)

5 La manera general de preparar las moléculas objetivo de Fórmula (I) mediante el uso de los productos intermedios **2r**, **2s**, **2t**, **2u** y **2v** se describe en el Esquema General 4. El intermediario **2t** puede obtenerse mediante
 10 alquilación de **2s** con fenol **2r** usando un reactivo de Mitsunobu (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD)), y trifenilfosfina en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM). La desprotección del producto intermedio **2t** usando un ácido fuerte como ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente, por ejemplo, diclorometano (DCM), seguido de ciclación en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina (Et₃N), y opcionalmente en un solvente, por ejemplo, THF, MeOH, etc., a temperatura elevada proporciona el producto intermedio **2u**. La acilación del producto intermedio **2u** con un haluro de acilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), y opcionalmente a temperaturas elevadas proporciona el producto intermedio **2v**. Alternativamente, el acoplamiento de un ácido carboxílico con el producto intermedio **2u**
 15 en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridinio3-óxido de hexafluoro-fosfato (HATU) u O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente, por ejemplo, diclorometano o DMF proporciona el producto intermedio **2v**. El producto intermedio **2v** también puede obtenerse haciendo reaccionar **2u** con un ácido carboxílico y un agente activador, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida (DMF). El tratamiento del producto intermedio **2v** con hidroxilamina y una base, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso (NaOH acuoso) en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH),
 20 proporciona compuestos de Fórmula (I).

Esquema 5. Síntesis general de los compuestos quirales descritos en la divulgación

5 en donde L, R, R^1 y R^2 se definen como en la Fórmula (I).

La manera general de preparar las moléculas objetivo de Fórmula (I) usando los productos intermedios **2w**, **2x**, **2y**, **2z**, **2aa**, **2bb**, y **2cc**, se describe en el Esquema General 5. La alquilación del fenol **2w** con el producto intermedio **2x** usando yoduro de potasio (KI) y una base, por ejemplo, carbonato de potasio (K_2CO_3), en un solvente, por ejemplo, MeCN, THF, etc., proporciona el producto intermedio **2y**. La desprotección del producto intermedio **2y** usando un ácido fuerte como el ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente, por ejemplo, diclorometano (DCM) seguido de la ciclación mediante aminación reductora intramolecular en presencia de borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio en un solvente, por ejemplo, THF, MeOH, etc., proporciona el producto intermedio **2z**. La protección del grupo amina en el producto intermedio **2z** con un grupo protector ácido lábil típico (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (Boc)) usando un cloruro de alquilo y opcionalmente 4-DMAP en un solvente por ejemplo, DCM o tetrahidrofurano (THF), seguido de carbonilación en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo, dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y gas de monóxido de carbono (CO) en un solvente, por ejemplo, DCM, proporciona el producto intermedio **2aa**. La desprotección del producto intermedio **2aa** usando un ácido fuerte como ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente, por ejemplo, diclorometano (DCM) proporciona el producto intermedio **2bb**. La acilación del producto intermedio **2bb** con un haluro de acilo en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio (NaH), y opcionalmente a temperaturas elevadas proporciona el producto intermedio **2cc**. Alternativamente, el acoplamiento de un ácido carboxílico con el producto intermedio **2bb** en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, por ejemplo, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido de hexafluoro-fosfato (HATU) u O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, por ejemplo, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), en un solvente, por ejemplo, diclorometano o DMF proporciona el producto intermedio **2cc**. El producto intermedio **2cc** también puede obtenerse haciendo reaccionar **2bb** con un ácido carboxílico y un agente activador, por ejemplo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM), en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida (DMF). El tratamiento del producto intermedio **2cc** con hidroxilamina y una base, por ejemplo, hidróxido de sodio acuoso (NaOH acuoso), en un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF) y/o metanol (MeOH), proporciona compuestos de Fórmula (I).

Métodos para usar los compuestos divulgados

Los compuestos divulgados en la presente pueden usarse en un método para tratar una enfermedad asociada con HDAC, por ejemplo, HDAC6, modulación en un sujeto con necesidad de ello. El método implica administrar a un paciente con necesidad de tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con HDAC, por ejemplo, HDAC6, modulación de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I. La enfermedad puede ser, pero no está limitada a, cáncer, enfermedad neurodegenerativa, trastorno del neurodesarrollo, enfermedad inflamatoria o autoinmune, infección, enfermedad metabólica, enfermedad hematológica o enfermedad cardiovascular.

También se describe en la presente un método para inhibir una HDAC, por ejemplo, HDAC6. El método implica administrar a un paciente con necesidad de ello una cantidad eficaz de Fórmula I.

La presente divulgación se refiere a composiciones capaces de modular la actividad de (por ejemplo, inhibir) las HDAC, por ejemplo HDAC6. La presente divulgación también se refiere al uso terapéutico de tales compuestos.

Un uso terapéutico de los compuestos de la presente divulgación es para tratar enfermedades o trastornos proliferativos como el cáncer. El cáncer puede entenderse como un crecimiento celular anormal o no regulado dentro de una paciente y puede incluir, pero no está limitado a, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, 5 cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer hepatocelular, cáncer renal y leucemias como leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Tipos de cáncer adicionales incluyen el linfoma de células T (por ejemplo, linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T), y el mieloma múltiple.

Un uso terapéutico de los compuestos de la presente divulgación es para tratar enfermedades o trastornos 10 neurológicos o neurodegeneración. Los trastornos neurológicos se entienden como los trastornos del sistema nervioso (por ejemplo, el cerebro y la médula espinal). Los trastornos neurológicos o las enfermedades neurodegenerativas pueden incluir, pero no están limitados a, epilepsia, trastorno por déficit de atención (ADD), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal, temblor esencial, trauma del sistema nervioso central provocado por una lesión tisular, 15 degeneración neuronal o axonal inducida por estrés oxidativo, y esclerosis múltiple.

Otro uso terapéutico de los compuestos de la presente divulgación es para tratar trastornos del neurodesarrollo. Los trastornos del neurodesarrollo pueden incluir, entre otros, el síndrome de Rett.

Otro uso terapéutico de los compuestos de la presente divulgación es también para tratar enfermedades o 20 trastornos inflamatorios. La inflamación puede entenderse como la respuesta del huésped a una lesión o infección inicial. Los síntomas de inflamación pueden incluir, pero no están limitados a, enrojecimiento, hinchazón, dolor, calor y pérdida de la función. La inflamación puede estar provocada por la regulación por incremento de las citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y la expresión aumentada del factor de transcripción FOXP3.

Otro uso terapéutico de los compuestos de la presente divulgación es también para tratar enfermedades o 25 trastornos autoinmunes. Los trastornos autoinmunes se entienden como trastornos en los que el propio sistema inmunitario del huésped responde a tejidos y sustancias que se producen de manera natural en el cuerpo del huésped. Las enfermedades autoinmunes pueden incluir, pero no están limitadas a, artritis reumatoide, artritis espondilitis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante, enfermedad fibrótica, enfermedad de Crohn, diabetes 30 tipo 1, eczema, y psoriasis

Otro uso terapéutico de los compuestos de la presente divulgación es también para tratar enfermedades o 35 trastornos infecciosos. Las infecciones o enfermedades infecciosas están provocadas por la invasión de un patógeno extraño. La infección puede estar provocada, por ejemplo, por una bacteria, un hongo o un virus. Por ejemplo, una infección bacteriana puede estar provocada por una E. coli.

Otro uso terapéutico más de los compuestos de la presente divulgación es también para tratar 40 enfermedades o trastornos metabólicos. Las enfermedades metabólicas pueden caracterizarse como anomalías en la forma en que un sujeto almacena energía. Los trastornos metabólicos pueden incluir, pero no están limitados a, síndrome metabólico, diabetes, obesidad, presión sanguínea alta e insuficiencia cardíaca.

Otro uso terapéutico más de los compuestos de la presente divulgación es también para tratar trastornos 45 hematológicos. Las enfermedades hematológicas afectan principalmente a la sangre. Los trastornos hematológicos pueden incluir, pero no están limitados a, anemia, linfoma y leucemia.

Otro uso terapéutico adicional de los compuestos de la presente divulgación es también para tratar 50 enfermedades o trastornos cardiovasculares. Las enfermedades cardiovasculares afectan el corazón y a los vasos sanguíneos de un paciente. Las condiciones ejemplares incluyen, pero no están limitadas a, estrés cardiovascular, sobrecarga de presión, isquemia crónica, lesión por infarto-reperfusión, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad arterial periférica, e insuficiencia cardíaca.

También se describe en la presente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable 55 del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad asociada con la modulación de HDAC6. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer, enfermedad neurodegenerativa, trastorno del desarrollo neurológico, enfermedad inflamatoria o autoinmune, infección, enfermedad metabólica, enfermedad hematológica, o enfermedad cardiovascular. En algunas realizaciones, el compuesto inhibe una histona desacetilasa. En otra realización, el compuesto inhibe una histona desacetilasa dependiente de zinc. En otra realización, el compuesto 60 inhibe la histona desacetilasa dependiente de zinc de la isozima HDAC6.

También se describe en la presente el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente 65 aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad asociada con la modulación de HDAC6. En algunas realizaciones, la enfermedad es cáncer, enfermedad neurodegenerativa, trastorno del neurodesarrollo, enfermedad inflamatoria o autoinmune, infección, enfermedad metabólica, enfermedad

hematológica o enfermedad cardiovascular. En algunas realizaciones, el compuesto inhibe una histona desacetilasa. En otra realización, el compuesto inhibe una histona desacetilasa dependiente de zinc. En otra realización, el compuesto inhibe la histona desacetilasa dependiente de zinc de la isozima HDAC6.

5 En algunas realizaciones, el cáncer es linfoma cutáneo de células T, linfoma periférico de células T, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón, ovario, mama, próstata, pancreático, hepatocelular o renal. En otras realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es Alzheimer, Huntington, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, o atrofia muscular espinal. En otras realizaciones, el trastorno del neurodesarrollo es el síndrome de Rett. En otras realizaciones más, la enfermedad inflamatoria o autoinmune es artritis reumatoide, artritis espondilitis, artritis psoriásica, psoriasis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo de trasplante o enfermedad fibrótica.

10 El compuesto divulgado puede administrarse en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo del mismo en sujetos.

15 La administración de los compuestos divulgados puede lograrse mediante cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

20 Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones divulgadas pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosificaciones unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. De igual manera, también pueden administrarse de forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

25 Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un Compuesto de la Divulgación y un portador farmacéuticamente aceptable, como a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un disgregante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma xantana, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o dispersante, como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto como ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, PEG400, PEG200.

45 Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto divulgado se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una solución o suspensión isotónica inyectable. Pueden usarse proteínas como albúmina, partículas de quilomicrón o proteínas de suero para solubilizar los compuestos divulgados.

50 Los compuestos divulgados también pueden formularse como un supositorio que puede prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles como propilenglicol, como el portador.

55 Los compuestos divulgados también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 5.262.564.

60 Los compuestos divulgados también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan los compuestos divulgados. Los compuestos divulgados también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilapanamidafenol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos divulgados pueden acoplarse

65

a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los compuestos divulgados no están unidos covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliácilato.

La administración inyectable parental se usa generalmente para inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

Otro aspecto de la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o surfactante.

Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 99%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 90%, o de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 20% del compuesto divulgado en peso o volumen.

El régimen de dosificación que utiliza el compuesto divulgado se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección a ser tratada; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto particular divulgado empleado. Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de medicamento requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos divulgados, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto divulgado como sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para uso in vivo o in vitro pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto divulgado, o, en un intervalo de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en forma de un comprimido que puede puntuarse.

Sin desear estar vinculado a ninguna teoría particular, los compuestos de la presente divulgación pueden inhibir las HDAC como HDAC6 al interactuar con el ion de zinc (Zn^{2+}) en el sitio activo de la proteína a través del grupo de ácido hidroxámico unido al anillo aromático del compuesto. La unión puede evitar que el ion zinc interactúe con sus sustratos naturales, inhibiendo de este modo la enzima.

Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de síntesis, que no deben interpretarse como limitativos de esta divulgación en alcance o espíritu para los procedimientos específicos descritos en la presente. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que no se pretende de este modo ninguna limitación al alcance de la divulgación. Debe entenderse además que puede recurrirse a otras varias realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

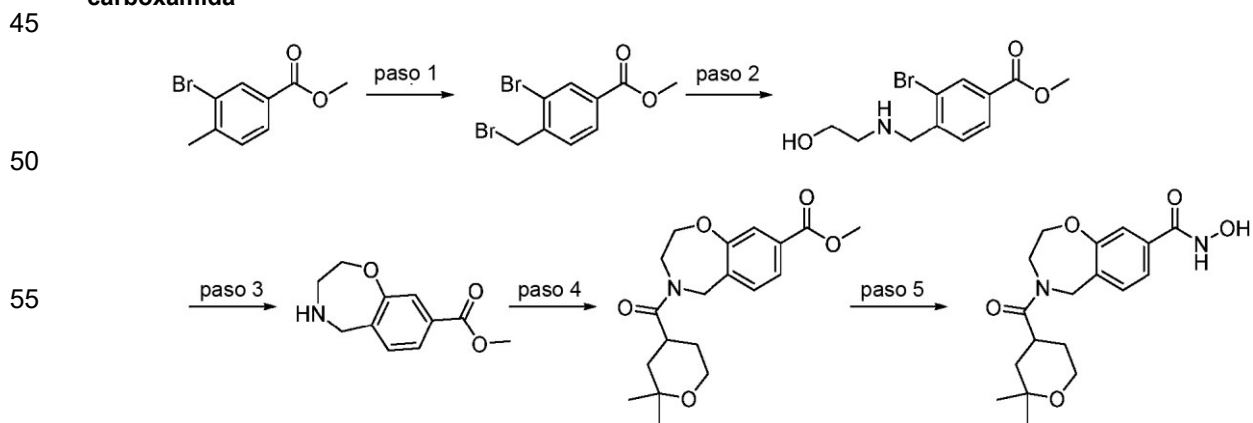
La presente divulgación incluye una serie de características y ventajas únicas en comparación con otros inhibidores de las enzimas de HDAC, por ejemplo HDAC6. Por ejemplo, la presente divulgación presenta una clase única de agentes terapéuticos de moléculas pequeñas de Fórmula I. Los compuestos se diseñaron usando información de la estructura cristalina de complejos ligando-proteína de HDAC, así como herramientas avanzadas de química computacional. Estas técnicas llevaron al desarrollo de nuevos andamiajes químicos que se refinaron iterativamente para optimizar las características de reconocimiento clave entre el ligando y el receptor que se sabe que son necesarios para la potencia.

Las definiciones usadas en los ejemplos siguientes y en otras partes de la presente son:

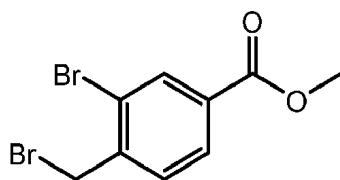
Boc:	t-butoxicarbonilo
BOP:	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
CCl ₄ :	tetracloruro de carbono
CDCl ₃ :	cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂ :	cloruro de metileno, diclorometano
CO (g):	gas de monóxido de carbono
Cs ₂ CO ₃ :	carbonato de cesio
Cul:	yoduro de cobre (I)

	DIEA:	diisopropiletilamina
	DMA:	dimetilacetamida
	DMC:	cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio
	DMF:	N,N-dimetilformamida
5	DMSO:	dimetilsulfóxido
	DMTMM:	cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio
	Et ₃ N:	triethylamina
	Et ₂ O:	éter dietílico
	EtOAc:	acetato de etilo
10	h:	horas
	H ₂ O:	agua
	HATU:	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
	HBTU:	N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato
	HCl:	ácido clorhídrico
15	H ₄ NHCO ₃ :	bicarbonato de amonio
	Johnphos:	(2-bifenil)di-terc-butilfosfina
	K ₂ CO ₃ :	carbonato de potasio
	m-CPBA:	ácido 3-cloroperbenzoico
	MeCN:	acetonitrilo
20	MeOH:	metanol
	MgSO ₄ :	sulfato de magnesio
	min:	minutos
	Na(CN)BH ₃ :	cianoborohidruro de sodio
	Na ₂ SO ₄ :	sulfato de sodio
25	NaHCO ₃ :	bicarbonato de sodio
	NaHSO ₄ :	hidrogenosulfato de sodio
	NaOH:	hidróxido de sodio
	NBS:	N-bromosuccinimida
	NH ₂ OH:	hidroxilamina
30	NH ₄ Cl:	cloruro amónico
	NH ₄ HCO ₃ :	bicarbonato de amonio
	Pd(dppf)Cl ₂ :	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II)
	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂ :	aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II)-diclorometano
	Pd(OAc) ₂ :	acetato de paladio (II)
35	éter de pet.:	éter de petróleo
	t-BuOK:	terc-butóxido de potasio
	prep-HPLC:	cromatografía líquida de alta presión preparativa
	prep-SFC:	cromatografía de fluido supercrítico preparativa
	prep-TLC:	cromatografía en capa fina preparativa
40	TFA:	ácido trifluoroacético
	THF:	tetrahidrofurano

Ejemplo 1 - Preparación de 4-[(2,2-dimetiloxan-4-il)carbonil]-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxamida

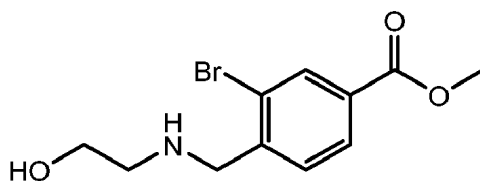


Paso 1: 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo



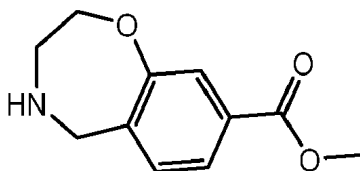
Se colocaron 3-bromo-4-metilbenzoato de metilo (25 g, 109,14 mmol, 1 equiv), NBS (21,5 g, 120,80 mmol, 1,11 equiv), peróxido de benzoilo (146 mg, 0,57 mmol, 0,01 equiv) y CCl_4 (120 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se agitó durante la noche a 85°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 g) y se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 3-bromo-4-((2-hidroxietilamino)metil)benzoato de metilo



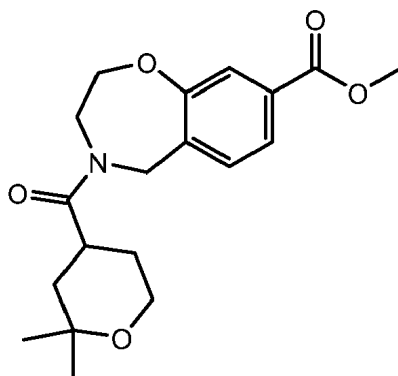
Se colocaron 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (20 g, 64,94 mmol, 1 equiv), carbonato de potasio (26,9 g, 194,63 mmol, 3 equiv), MeCN (100 ml) y 2-aminoetan-1-ol (4,76 g, 77,93 mmol, 1,20 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se agitó durante 2 h a -5°C . La mezcla resultante se concentró al vacío, se lavó con agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se colocó en un matraz de fondo redondo de 250 ml. (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (16 g, 56% de rendimiento durante 2 pasos). MS: (ES, m/z): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilp



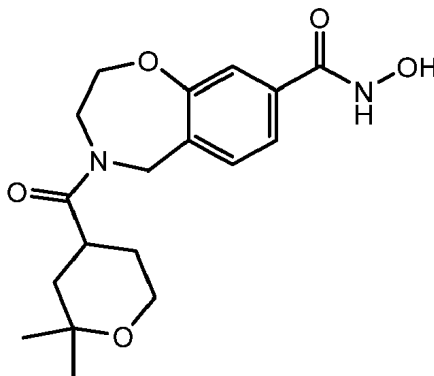
Se colocaron 3-bromo-4-[[2-(2-hidroxietil)amino]metil]benzoato de metilo (7 g, 24,29 mmol, 1 equiv), carbonato de potasio (6,6 g, 47,75 mmol, 1,97 equiv), CuI (912 mg, 4,79 mmol, 0,20 equiv) e isopropanol (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La solución se enfrió y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3 g, 60% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70-7.68 (t, 2H), 7.26-7.22 (t, 1H), 4.13-4.09 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.30-3.28 (t, 2H). MS: (ES, m/z): 208 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: 4-[(2,2-dimetiloxan-4-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo



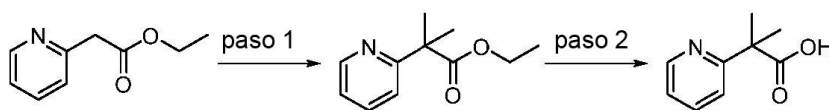
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó ácido 2,2-dimetiloxano-4-carboxílico (31 mg, 0,19596 mmol, 1 equiv.), 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (40 mg, 0,19303 mmol, 1 equiv), BOP (130 mg, 0,29647 mmol, 1,50 equiv), Et₃N (30 mg, 0,29647 mmol, 1,50 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 45° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió a 10° C con un baño de agua/hielo. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl/H₂O saturado. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (60 mg). MS: (ES, *m/z*): 348 [M+H]⁺.

Paso 5: 4-[(2,2-dimetiloxan-4-il)carbonil]-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxamida

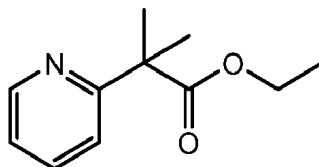


En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó 4-[(2,2-dimetiloxan-4-il)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (60 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), NH₂OH (50% en agua, 343 mg, 30 equiv.), NaOH 1N acuoso (0,346 ml, 2 equiv.) y MeOH/THF (1:4, 2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl (3N). El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/10 mmol HN₄HCO₃; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5% de B a 47% de B en 7 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg, 53% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18 (s, 1H), 7.37-7.49 (m, 1H), 7.30-7.32 (t, 2H), 4.68-4.89 (m, 1H), 4.59-4.61 (d, 1H), 4.20-4.24 (t, 1H), 4-4.05 (m, 1H), 3.92-3.94 (d, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.57-3.59 (t, 2H), 3-3.13 (t, 1H), 1.26-1.44 (m, 4H), 1.18-1.19 (d, 3H), 1.04-1.12 (t, 3H). MS: (ES, *m/z*): 349 [M+H]⁺.

Ejemplo 2 - Preparación de ácido 2-metil-2-(piridin-2-il)propanoico

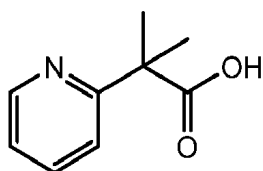


Paso 1: 2-metil-2-(piridin-2-il)propanoato de etilo



En un vial de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(piridin-2-il)acetato de etilo (500 mg, 3,03 mmol, 1 equiv), THF (10 ml) y t-BuOK (7,5 ml, 2,50 equiv., 1 M). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 20° C. Esto fue seguido por la adición de yodometano (3,4 g, 23,95 mmol, 8 equiv.) gota a gota con agitación a 0° C durante 10 minutos. La mezcla se dejó reaccionar durante 3 h adicionales a 20° C. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (2 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (500 mg, 85% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 194 [M+H]⁺.

Paso 2: ácido metil-2-(piridin-2-il)propanoico

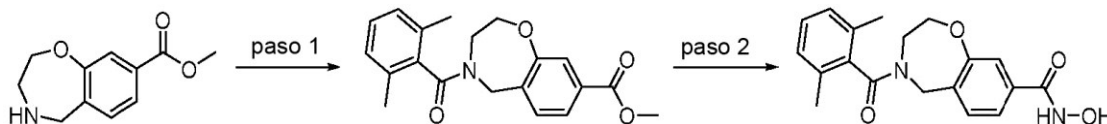


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 2-metil-2-(piridin-2-il)propanoato de metilo (4 g, 22,32 mmol, 1 equiv.), MeOH (50 ml), agua (15 ml) y NaOH (4,1 g, 102,50 mmol, 5 equiv.). La solución resultante se agitó durante 6 h a 20° C. La mezcla de la reacción se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con HCl 2N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 166 [M+H]⁺.

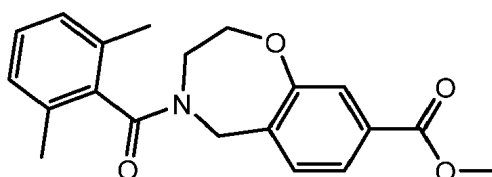
Tabla 1: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 1 y 2.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 356 [M+H] ⁺	11.13-11.20 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.24 (s, 2H), 3.27-3.34 (s, 2H), 2.82 (s, 2H), 1.66 (s, 6H)

Ejemplo 3 - Preparación de 4-[(2,6-dimetilfenil)carbonil]-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxamida

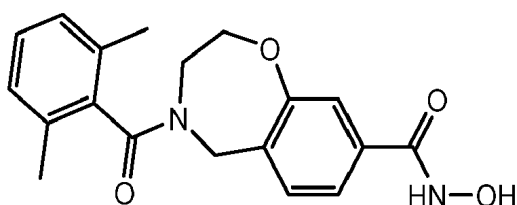


Paso-1: 4-[(2,6-dimetilfenil)carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato



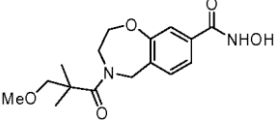
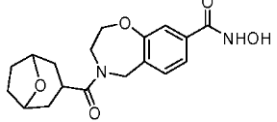
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (72,45 mg, 0,35 mmol, 1 equiv) y CH₂Cl₂ (8 ml). Esto fue seguido de la adición de DIEA (124,24 mg, 0,96 mmol, 2 equiv) y DMC (97,98 mg, 1,20 equiv) a 0° C. La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió ácido 2,6-dimetilbenzoico (100 mg, 0,67 mmol, 1 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (86 mg, 72% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 340 [M+H]⁺.

Paso-2: 4-[(2,6-dimetilfenil)carbonil]-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxamida

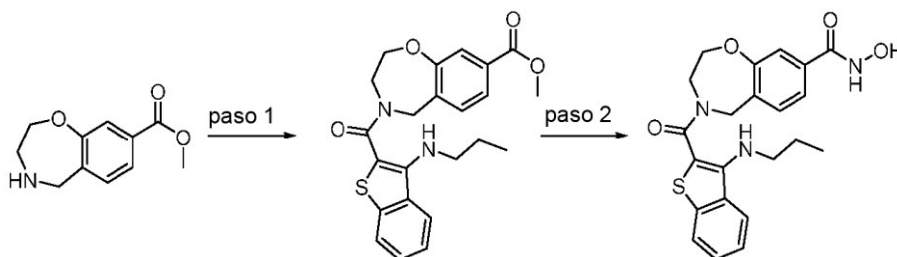


En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 4-[(2,6-dimetilfenil)carbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (86 mg, 0,25 mmol, 1 equiv), MeOH/THF (1:4, 1,5 ml), NH₂OH (50% en agua, 418 mg, 12,68 mmol, 50 equiv), NaOH 1N ac. (0,51 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C con un baño de agua/hielo. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl (6N). El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: HSS C18 OBD, 1,8 μm, 2,1 x50 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min.; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 2 min, mantenido 0,6 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 31% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.21 (s, 1H), 7.05-7.42 (m, 5H), 4.89 (s, 1H), 3.95-4.31 (m, 4H), 3.47-3.49 (m, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.86 (s, 2H). MS: (ES, *m/z*): 341 [M+H]⁺.

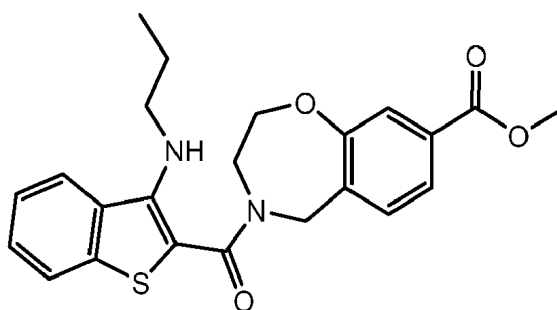
Tabla 2: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 3.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 323 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 7.28-7.39 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.17-4.20 (m, 2H), 3.96-3.97 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.14 (s, 6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 347 [M+H] ⁺	11.17 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.21-7.48 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11-4.26 (m, 4H), 3.84-3.91 (m, 2H), 2.99-3.16 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 4H), 1.61-1.68 (m, 2H), 1.34-1.36 (m, 1H), 1.12-1.15 (m, 1H)

Ejemplo 4 - Preparación de N-hidroxi-4-[[3-(propilamino)-1-benzotiofen-2-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepina-8-carboxamida

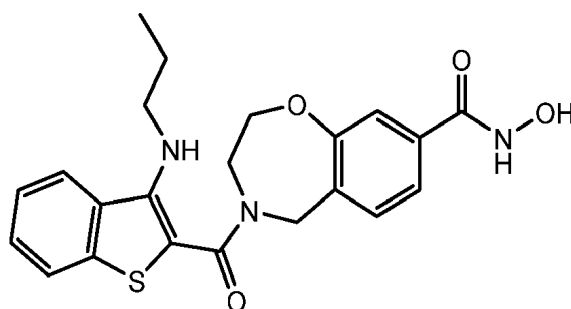


Paso 1: 4-[[3-(propilamino)-1-benzotiofen-2-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo



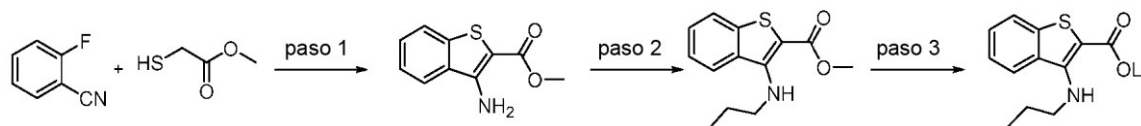
Se agitó una mezcla de 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (30 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.), 3-(propilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de litio (36 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.), HATU (66 mg, 0,17 mmol, 1,20 equiv.), DIEA (57 mg, 0,44 mmol, 3 equiv.) y DMF (2 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (5x5 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (15 mg, 24% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 425 [M+H]⁺.

Paso-2: N-hidroxi-4-[[3-(propilamino)-1-benzotiofen-2-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepina-8-carboxamida

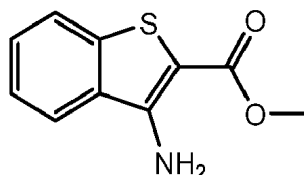


En un matraz de fondo redondo de 8 ml, se colocó 4-[[3-(propilamino)-1-benzotiofeno-2-il]carbonil]-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (13 mg, 0,03 mmol, 1 equiv.), MeOH/THF (1:4, 0,5 ml), NaOH 1N ac. (0,062 ml, 2 equiv.), NH₂OH (50% en agua, 243 mg, 120 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: HSS C18 OBD, 1,8 μm, 2,1 x 50 mm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 2 min, mantenido 0,6 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8 mg, 48% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.20 (s, 1H), 8.05-8.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80-7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.12-7.15 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.85-2.88 (t, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 14.4 Hz, 2H), 1.35-1.44 (m, 2H), 0.64-0.67 (t, *J*₁ = 7.2 Hz, *J*₂ = 14.4 Hz, 3H). MS: (ES, *m/z*): 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 5 - Preparación de 3-(propilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de litio

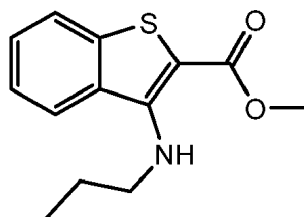


Paso-1: 3-amino-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 2-fluorobenzonitrilo (10 g, 82,57 mmol, 1 equiv), 2-sulfanilacetato de metilo (17,5 g, 164,87 mmol, 2 equiv) en DMF (30 ml). Esto fue seguido por la adición de una solución de t-BuOK (18,51 g, 164,96 mmol, 2 equiv.) en DMF (50 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se vertió en agua/hielo. El sólido se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (13,5 g) que se usó sin ninguna purificación. MS: (ES, *m/z*): 208 [M+H]⁺.

Paso-2: 3-(propilamino)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo

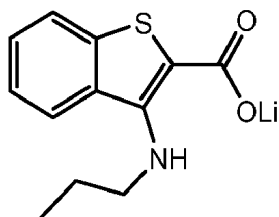


En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 3-amino-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (1 g, 4,83 mmol, 1 equiv.), DMF (10 ml), hidruro de sodio (193 mg, 8,04 mmol, 1 equiv.), después de agitar durante 0,5 h se añadió 1-yodopropano (740 mg, 4,35 mmol, 0,90 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (5x20 ml), se lavó con salmuera (3 x 20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0-20% de EtOAc/éter de pet.) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,8 g, 66% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺.

Paso 3: 3-(propilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de litio

5

10



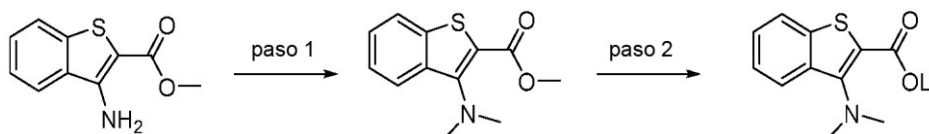
15

En un matraz de fondo redondo de ml 100, se colocó 3-(propilamino)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,80 mmol, 1 equiv), MeOH/H₂O (10 ml, 1:1) e hidróxido de litio (193 mg, 8,06 mmol, 10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,39 g) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 236 [M-Li + H]⁺.

20

Ejemplo 6 - Preparación de 3-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de litio

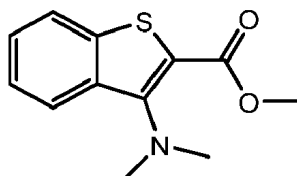
25



30

Paso 1: 3-(dimetilamino)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo

35



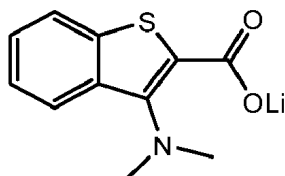
40

En un tubo sellado de 20 ml, se colocó 3-amino-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (400 mg, 1,93 mmol, 1 equiv.), DMF (5 ml), hidruro de sodio (77 mg, 1,93 mmol, 2 equiv., 60%) y yodometano (0,8 ml). La solución resultante se agitó durante 15 minutos a 150° C en un reactor de microondas. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,13 g, 29% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺.

45

Paso-2: 3-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carboxilato de litio

50



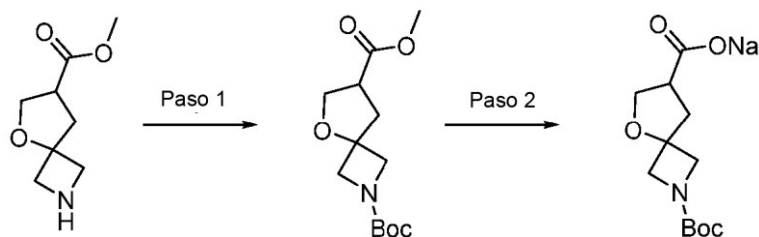
55

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 3-(dimetilamino)-1-benzotiofeno-2-carboxilato de metilo (130 mg, 0,55 mmol, 1 equiv), LiOH (130 mg, 5,43 mmol, 10 equiv) y MeOH/H₂O (5 ml/2 ml). La mezcla se agitó durante 5 h a 70° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,1 g) que se usó sin purificación. MS: (ES, *m/z*): 222 [M-Li+H]⁺.

60

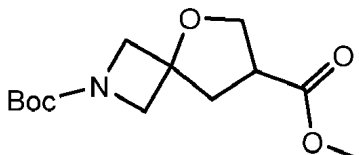
Ejemplo 7 - Preparación de ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxílico de sodio

65



5 **Paso 1: 7-metil 5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-terc-butilo**

10

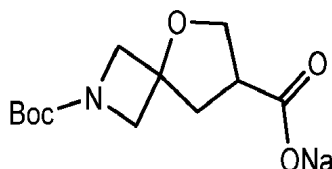


15

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-7-carboxilato de metilo (248 mg, 1,45 mmol, 1 equiv), Et₃N (439,44 mg, 4,34 mmol, 3 equiv), di-terc-butil-dicarboxilato (316,2 mg, 3,17 mmol, 1 equiv) y CH₂Cl₂ (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 1:20) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (205 mg, rendimiento del 52%) de color amarillo claro. MS: (ES, *m/z*): 216 [M+H]⁺.

20 **Paso 2: ácido 2-[(terc-butoxi)carbonil]-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-7-carboxílico de sodio**

25

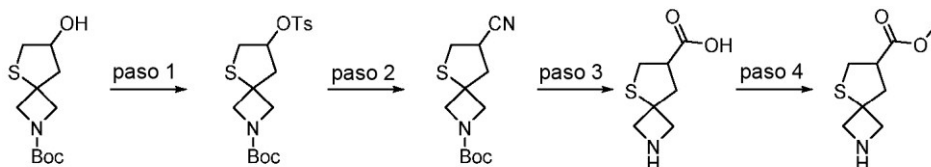


30

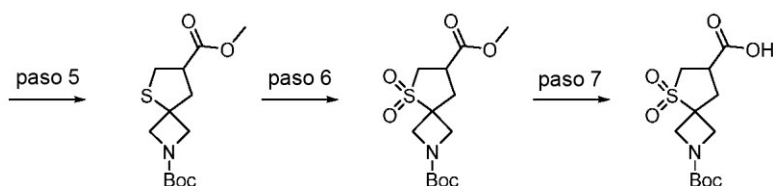
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 7-metil5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-terc-butilo (100 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.), THF/H₂O (2 ml/2 ml) y NaOH (0,74 ml, 2 equiv, 1 N). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (110 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 258 [M+H-Na]⁺.

35 **Ejemplo 8 - Preparación de 5,5-dióxido de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxílico**

40



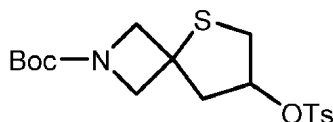
45



50

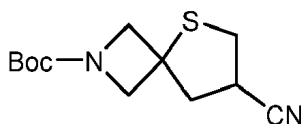
Paso 1: 7-[[[(4-metilbenceno)sulfonil]oxi]-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo

55



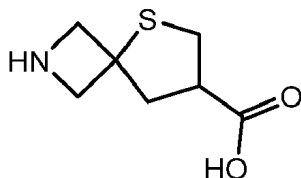
En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 7-hidroxi-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (8 g, 32,61 mmol, 1 equiv), cloruro de m-toluenosulfonilo (6,8 g, 35,67 mmol, 1,10 equiv), CH₂Cl₂ (100 ml) y 4-dimetilaminopiridina (7,9 g, 64,66 mmol, 2 equiv). La solución se agitó durante 4 h a 20° C. La solución se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con HCl 0,5 M (2 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (8,5 g, 65% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 400 [M+H]⁺.

Paso-2: 7-ciano-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo



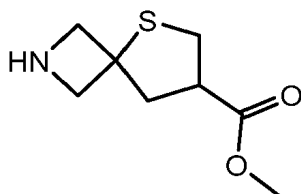
En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 7-[[[4-metilbenceno]sulfonil]oxi]-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (8,5 g, 21,28 mmol, 1 equiv.), DMSO (100 ml) y cianuro de potasio (2 g, 30,71 mmol, 1,50 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 15 h a 90° C en un baño de aceite. La reacción se inactivó luego mediante la adición de 200 ml de agua/hielo. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4x100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3 g, 55% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 255 [M+H]⁺.

Paso 3: clorhidrato de ácido 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxílico



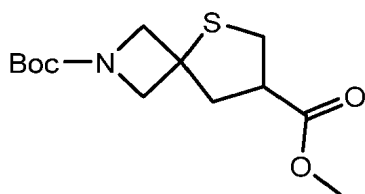
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 7-ciano-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (3 g, 11,79 mmol, 1 equiv) y HCl conc. (30 ml). La solución anterior se agitó durante 12 h a 60° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (2,8 g) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 174 [M+H]⁺.

Paso 4: clorhidrato de 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxilato de metilo



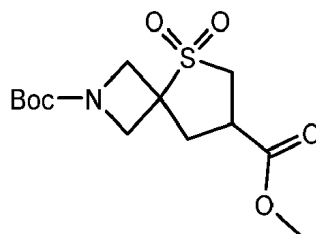
En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó MeOH (50 ml). Esto fue seguido por la adición de cloruro de tionilo (2,37 g, 20,08 mmol, 1,50 equiv.) gota a gota con agitación a 0° C durante 10 minutos. Una vez finalizada la adición, la solución se agitó durante 30 minutos adicionales a 20° C. A esto se le añadió una solución de clorhidrato de ácido 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxílico (2,8 g, 13,35 mmol, 1 equiv.) en MeOH (5 ml) gota a gota a 0° C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales a 70° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,5 g, 84% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 188 [M+H]⁺.

Paso 5: 7-metil 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-terc-butilo



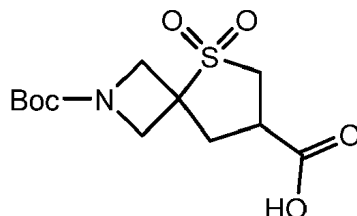
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxilato de metilo (2,5 g, 13,35 mmol, 1 equiv), dicarbonato de di-terc-butilo (2,9 g, 13,29 mmol, 1,20 equiv.), CH₂Cl₂ (50 ml) y Et₃N (3,4 g, 33,60 mmol, 3 equiv.). La mezcla anterior se agitó durante 3 h a 20° C y después se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla se lavó con salmuera (3 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 8:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g, 68% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 288 [M+H]⁺.

Paso 6: 5,5-dióxido de 7-metil 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butilo)



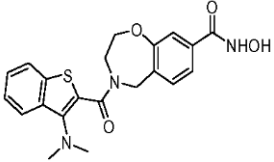
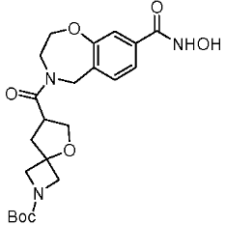
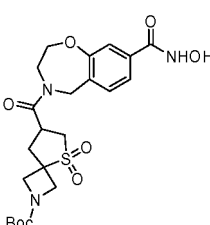
En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 7-metil 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-terc-butilo (2,6 g, 9,05 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (50 ml) y m-CPBA (4,6 g, 26,66 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó durante 4 h a 20° C. La mezcla de la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml), se lavó con solución de NaHCO₃ saturada acuosa (50 ml), solución de NaHSO₄ saturada acuosa (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,2 g, 76% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺.

Paso-7: 5,5-dióxido de ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-7-carboxílico



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 5,5-dióxido de 7-metil 5-tia-2-azaspiro[3.4]octano-2,7-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (500 mg, 1,57 mmol, 1 equiv), THF/H₂O (10 ml, 1:1) y NaOH (125,4 mg, 3,14 mmol, 2 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1N y luego se concentró al vacío. El residuo se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), y la capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (560 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 206 [M+H-Boc]⁺.

Tabla 3: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos de los Ejemplos 4 a 8.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 412 [M+H] ⁺	11.18 (s, 1H), 7.90-7.91 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.88-7.89 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 4.83 (s, 2H), 3.91-4.23 (m, 4H), 2.67-2.77 (m, 6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 447 [M+H] ⁺	11.17-11.19 (m, 1H), 8.40-9.35 (br, 1H), 7.30-7.54 (m, 3H), 4.60-4.73 (m, 2H), 3.44-4.17 (m, 11H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)
	(ES, <i>m/z</i>): 496 [M+H] ⁺	11.18-11.21 (m, 1H), 9.06 (br, 1H), 7.33-7.56 (m, 3H), 4.61-4.78 (m, 2H), 3.84-4.16 (m, 8H), 3.26-3.38 (m, 3H), 2.40-2.57 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)

Ejemplo 9 - Preparación de (S)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida y (R)-N-Hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

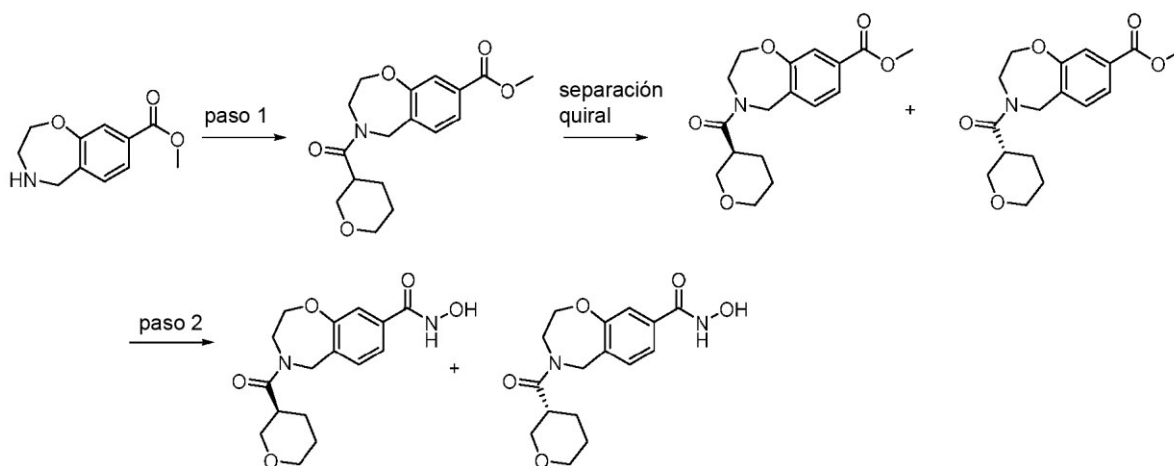
5

10

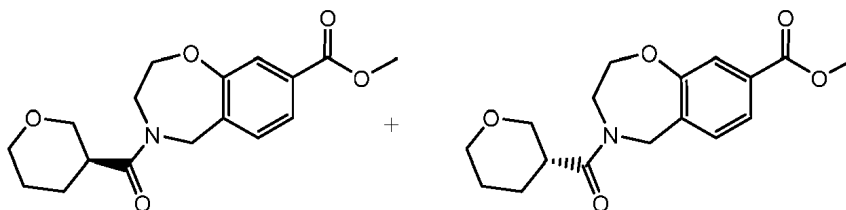
15

20

25

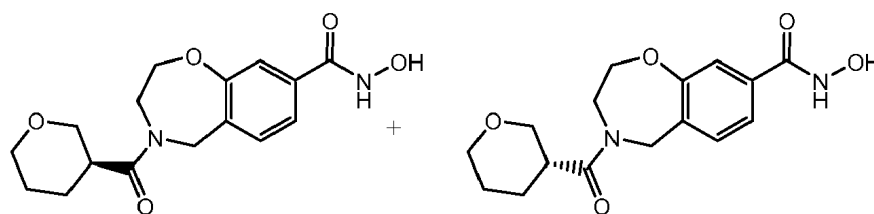


Paso-1: (S)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo y (R)-4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



Se agitó una mezcla de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (250 mg, 1,21 mmol, 1 equiv), ácido tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (157 mg, 1,21 mmol, 1 equiv), DIEA (469 mg, 3,63 mmol, 3 equiv) y HATU (552 mg, 1,45 mmol, 1,2 equiv) y en DMF (4 ml) durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla racémica bruta se purificó por HPLC preparativa quiral (columna: Chiralpak IA 2 x 25 cm, 5 μm; fase móvil A: hexanos; fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; gradiente: 30% de B durante 26 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar isómeros individuales del compuesto del título. El primer isómero en eluir se aisló como un sólido blanco (55 mg, 14% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺. El segundo isómero en eluir se aisló como un sólido blanco (55 mg, 14% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-N-Hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida y (R)-N-Hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

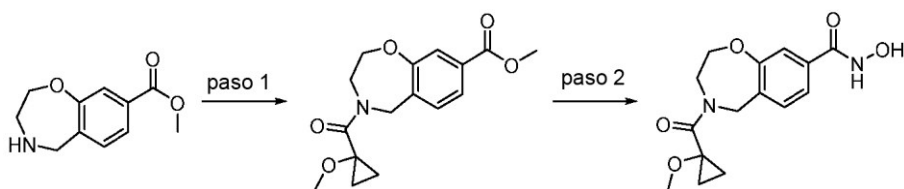


Se agitó una solución de 4-(tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (55 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) en MeOH/THF (1:4, 2 ml), NaOH acuoso 1N (0,35 ml, 2 equiv.), NH₂OH (50% en agua, 569 mg, 50 equiv.) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C con un baño de agua con hielo. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl ac. 6N. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: HSS C18 OBD, 1,8 μm, 2,1 x 50 mm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 2 min, mantenido 0,6 min; Detector, UV 254 nm). La reacción con el primer isómero en eluir del Paso 1 proporcionó el compuesto del título como un sólido rosa (15,2 mg, 28% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.11-4.18 (m, 2H), 3.31-3.91 (m, 4H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.80-2.98 (m, 1H), 1.44-1.79 (m, 4H). MS: (ES, *m/z*): 321 [M+H]⁺. La reacción con el segundo isómero en eluir del Paso 1 proporcionó el compuesto del título como un sólido rosa (15,8 mg, 29% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.26-7.52 (m, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 3.56-3.91 (m, 4H), 3.20-3.31 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 1.43-1.79 (m, 4H). MS: (ES, *m/z*): 321 [M+H]⁺.

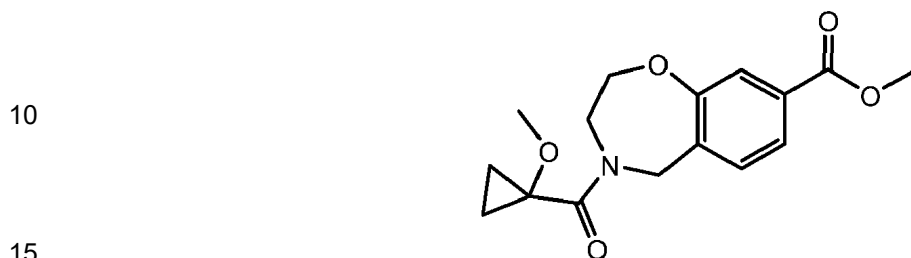
Tabla 4: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 9.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
<p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 307 [M+H] ⁺	11.18-11.16 (m, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H)
<p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 307 [M+H] ⁺	11.18-11.16 (m, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.18-4.12 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.68-3.60 (m, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H)
Los compuestos de la Tabla-4 se separaron en el producto intermedio de éster metílico mediante HPLC preparativa (columna: Chiralpak IA-3 0,46x5 cm, 3 μm; fase móvil A: hexanos; fase móvil B: EtOH; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 50% B durante 25 min; Detector, UV 254, 220 nm)		

Ejemplo 10 - Preparación de N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

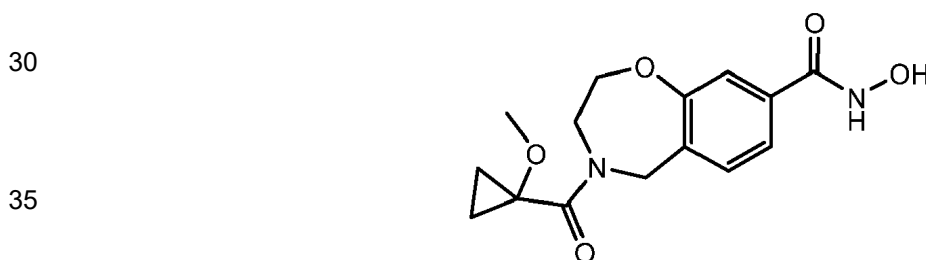


5 **Paso 1: 4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



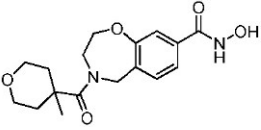
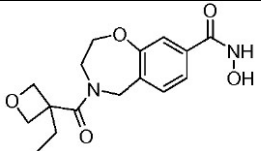
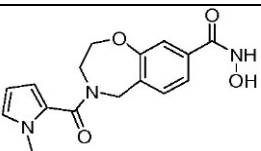
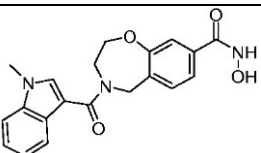
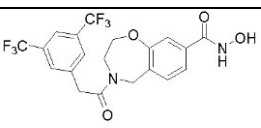
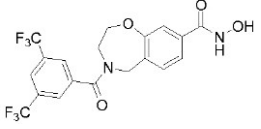
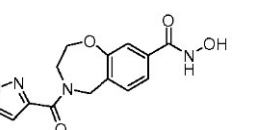
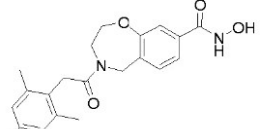
10
15
20 A una solución de ácido 1-metoxiciclopropano-1-carboxílico (50 mg, 0,43 mmol, 1 equiv) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (197 mg, 0,52 mmol, 1,2 equiv), en porciones a 0° C, seguido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (138 mg, 0,43 mmol, 1 equiv) y DIEA (167 mg, 1,29 mmol, 3 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (20 mg, 15% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 306 [M+H]⁺.

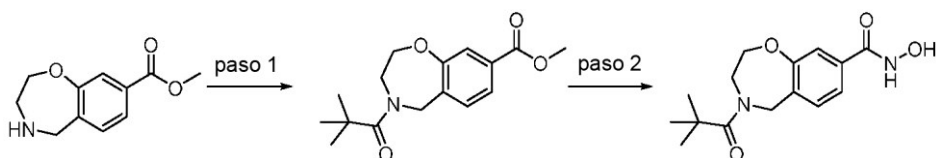
25 **Paso-2: N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



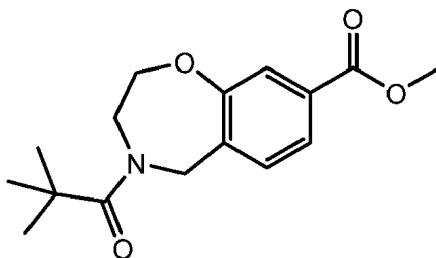
30
35
40 A una solución de 4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (20 mg, 0,07 mmol, 1 equiv) en MeOH/THF (1:4, 1 ml) se le añadió simultáneamente NaOH ac. 6N (0,13 ml, 2 equiv), NH₂OH (50% en agua, 0,12 ml, 50 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna Sunfire C18 5 μm, 19 x 100 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 6% de B a 48% de B en 8 min, mantenido 0,6 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (7,9 mg, 39% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.47-7.25 (m, 3H), 5.03-4.53 (m, 2H), 4.66-4.29 (m, 3H), 3.95-3.78 (m, 1H), 3.20-2.80 (m, 3H), 0.98-0.75 (m, 4H). MS: (ES, *m/z*): 307 [M+H]⁺.

Tabla 5: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 10.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.41-3.32 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.46-7.27 (m, 3H), 4.78-4.60 (m, 3.5H), 4.45-4.35 (m, 0.5H), 4.36-4.21 (m, 3H), 4.22-4.13 (m, 1.5H), 3.92-3.83 (m, 0.5H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 0.81-0.66 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 316 [M+H] ⁺	11.20 (s, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.33-7.23 (br, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.26-4.25 (m, 2H), 4.00-3.99 (m, 2H), 3.58 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 366 [M+H] ⁺	11.28 (br, 1H), 8.79-8.46-7.72-7.69 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.49-4.3 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.92-6.46 (m, 1H), 5.04-5.00 (m, 2H), 4.65-4.62 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.64 (s, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 463 [M+H] ⁺	11.19 (br, 1H), 9.06-9.04 (br, 1H), 7.95-7.87 (m, 3H), 7.48-7.28 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.24-4.23 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 449 [M+H] ⁺	11.20 (br, 1H), 9.07 (br, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.82-6.80 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 317 [M+H] ⁺	11.17 (br, 1H), 9.04 (br, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 3H), 6.52-6.51 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.33-4.32 (m, 1H), 4.20-4.17 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.89-3.86 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 369 [M+H] ⁺	11.21 (br, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.56-7.24 (m, 3H), 6.74-6.72 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.88-3.87 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.17-2.16 (m, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 4H)

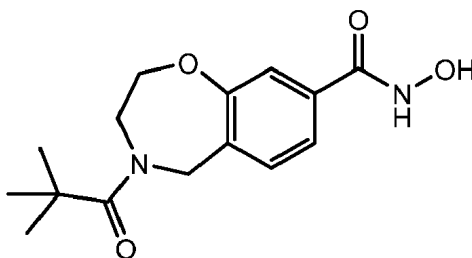
Ejemplo 11 - Preparación de N-hidroxi-4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

Paso 1: 4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml) y Et_3N (118 mg, 1,17 mmol, 3 equiv). Esto fue seguido de la adición de cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (46,6 mg, 0,39 mmol, 1 equiv.) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (2 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (90 mg, 80% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: N-hidroxi-4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

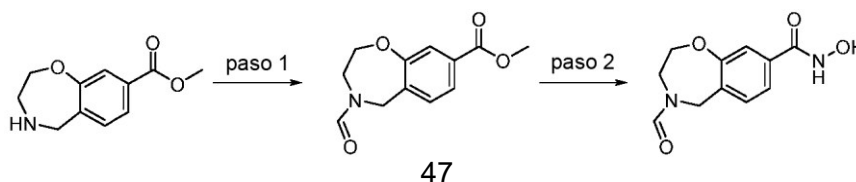


En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de 4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (90 mg, 0,31 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), NaOH 1N ac. (0,62 ml, 2 equiv) y NH_2OH (50% en agua, 510 mg, 15,46 mmol, 50 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 6N ac. a 0° . El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: HSS C18 OBD, 1,8 μm , 2,1 x 50 mm; fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 2 min, mantenido 0.6 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34,2 mg, 27% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.17 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29-7.39 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.18-4.20 (t, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 2H), 3.97-3.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.16 (s, 9H). MS: (ES, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tabla 6: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 11.

Estructura	M+H Encontrado	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.20 (s, 1H), 7.13-7.45 (m, 8H), 4.79 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.15-4.29 (m, 3H), 3.99 (s, 1H)
	(ES, m/z): 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.16-11.18 (d, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.29-7.44 (m, 3H), 4.57-4.64 (d, 2H), 4.15-4.17 (t, 1H), 4.07-4.09 (t, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 3H)

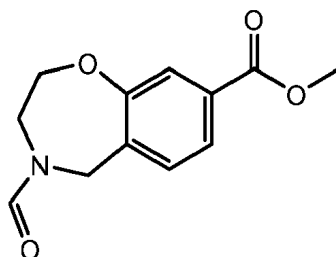
Ejemplo 12 - Preparación de 4-formil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato



5 **Paso 1: 4-formil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo**

10

15



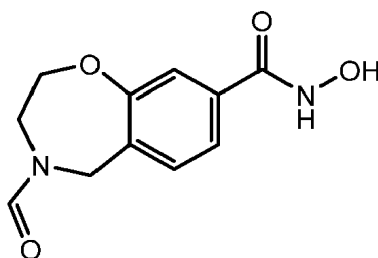
20

En un vial de 8 ml, se colocaron 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 0,47 mmol, 1 equiv.) y formiato de etilo (2 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺.

25 **Paso 2: 4-formil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

30

35



40

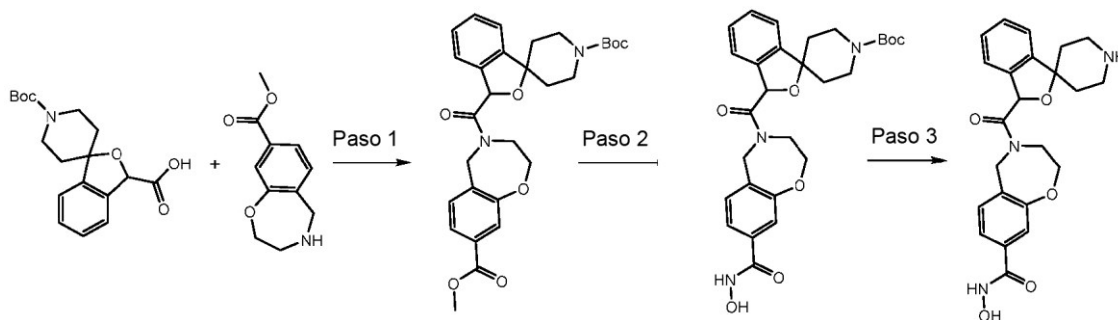
En un vial de 8 ml, se colocó 4-formil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), NaOH ac. IN (0,85 ml, 0,85 mmol, 2 equiv), y NH₂OH (50% en agua, 0,85 ml, 12,72 mmol, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 4% de B a 58% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (15 mg, 10% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.19 (s, 1H), 10-10.11 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20 (s, 0.4H), 8.04 (s, 0.6H), 7.33-7.43 (m, 3H), 4.61-4.64 (d, 0.9H), 4.52-4.55 (d, 1.2H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 2H). MS: (ES, *m/z*): 237 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 13 - Preparación de 3-[8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-4-carbonil]-3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo y N-hidroxi-4-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

50

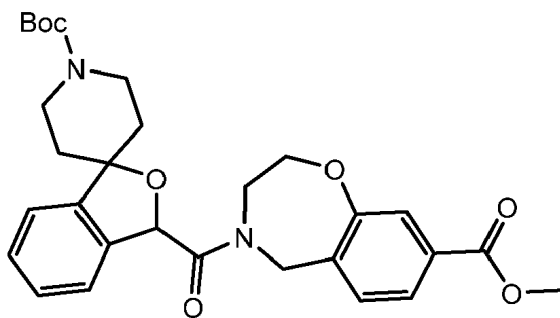
55



60

Paso 1: 3-(8-(metoxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo

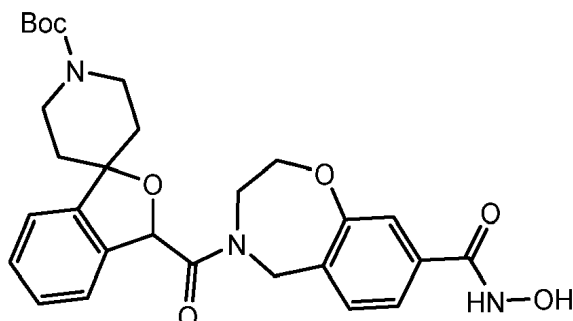
65



En un vial de centelleo de 20 ml, se colocó 2,3,4,5-tetrahidrobencofurano-1,4'-piperidina-3-carboxilato de metilp (21 mg, 0,1 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonyl)-3H-spiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-3-carboxílico (33 mg, 0,1 mmol,) y cloroformo (3 ml). Esto fue seguido de la adición de DIEA (0,052 ml, 0,3 mmol) y DMC (20 mg, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se lavó con salmuera acuosa al 75% (20 ml). La solución resultante se pasó a través de un separador de fase Isolute ©, luego se concentró hasta la sequedad. El residuo dio un rendimiento cuantitativo del compuesto del título como un semisólido amarillo que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 523 [M+H]⁺.

5

Paso 2: 3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobencofurano-1,4'-piperidina)-1'-carboxilato de terc-butilo



10

15

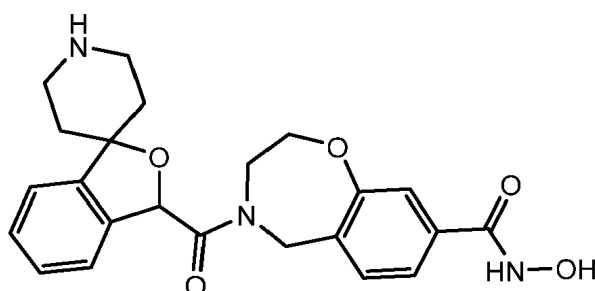
20

En un vial de centelleo de 20 ml, se disolvió 3-(8-(metoxicarbonyl)-2,3,4,5-tetrahidrobencofurano-1,4'-piperidina)-1'-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 0,1 mmol) en MeOH/THF (1:1, 1 ml), NH₂OH (50% en agua, 0,5 ml, 7,57 mmol), y NaOH ac. 1N (0,5 ml, 0,5 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, luego se concentró hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,05%; caudal: 23 ml/min; Gradiente: 0% de B a 35% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título. MS: (ES, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

25

30

Paso 3: N-hidroxi-4-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidina]-3-carboxil)-2,3,4,5-tetrahidrobencofurano-1,4'-piperidina-8-carboxamida



35

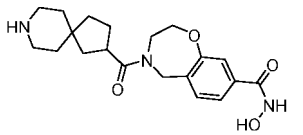
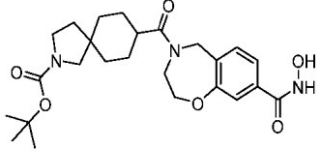
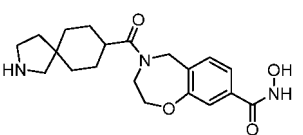
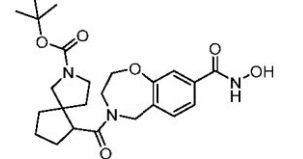
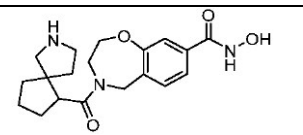
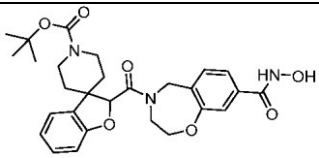
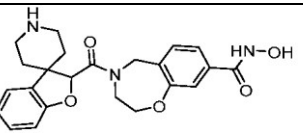
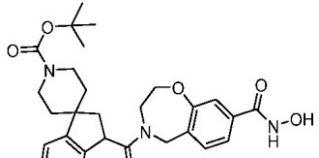
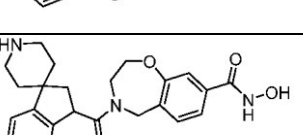
40

45

En un vial de centelleo de 20 ml, se recogió 3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobencofurano-1,4'-piperidina)-1'-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), después se añadió TFA (1 ml). La solución resultante se agitó a temperatura

5 ambiente durante 1 h, luego se concentró hasta la sequedad. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; Fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,1%; caudal: 23 ml/min; Gradiente: 0% de B a 35% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido fórmico como un sólido blanco (9 mg, 28% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 6.93 - 7.63 (m, 7 H) 5.97 - 6.30 (m, 1 H) 4.46 - 4.81 (m, 1 H) 3.92 - 4.45 (m, 4 H) 2.57 - 3.18 (m, 6 H) 1.49 - 2.05 (m, 4 H). MS: (ES, m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

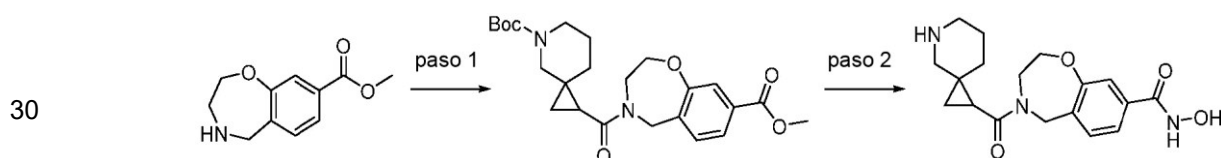
Tabla 7: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 13.

Estructura	M+H Encontrado	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
	(ES, m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$	10.88 - 11.41 (m, 1 H) 8.88 - 9.27 (m, 1 H) 7.24 - 7.55 (m, 3 H) 4.53 - 4.79 (m, 2 H) 3.99 - 4.27 (m, 2 H) 3.87 (br d, $J = 15.54$ Hz, 1 H) 3.24 (br s, 3 H) 2.96 (br d, $J = 8.79$ Hz, 2 H) 1.66 (q, $J = 6.94$ Hz, 2 H) 1.34 - 1.49 (m, 18 H)
	(ES, m/z): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
	(ES, m/z): 460 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.16 (br s, 1 H) 9.02 (br s, 1 H) 7.19 - 7.58 (m, 3 H) 4.73 (br s, 1 H) 4.03 (br s, 3 H) 3.65 (s, 1 H) 2.98 - 3.28 (m, 6 H) 1.67 (br d, $J = 9.97$ Hz, 5 H) 1.47 - 1.60 (m, 3 H) 1.28 - 1.46 (m, 9 H)
	(ES, m/z): 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
	(ES, m/z): 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
	(ES, m/z): 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$	8.31 (s, 1 H) 7.21 - 7.60 (m, 4 H) 7.15 (td, $J = 7.33, 3.52$ Hz, 1 H) 6.89 (td, $J = 7.33, 3.52$ Hz, 1 H) 6.72 - 6.83 (m, 1 H) 5.53 - 5.60 (m, 1 H) 4.65 - 5.01 (m, 2 H) 4.19 - 4.58 (m, 4 H) 3.87 - 4.19 (m, 4 H) 2.80 - 3.26 (m, 4 H) 1.74 - 2.05 (m, 4 H)
	(ES, m/z): 522 $[\text{M}+\text{H}]^+$	
	(ES, m/z): 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$	8.40 (br s, 1 H) 6.69 - 7.62 (m, 7 H) 4.54 - 5.03 (m, 2 H) 3.98 - 4.31 (m, 3 H) 3.03 - 3.23 (m, 3 H) 2.62 - 3 (m, 3 H) 2.20 - 2.44 (m, 1 H) 1.83 - 2.18 (m, 2 H) 1.49 - 1.78 (m, 3H)

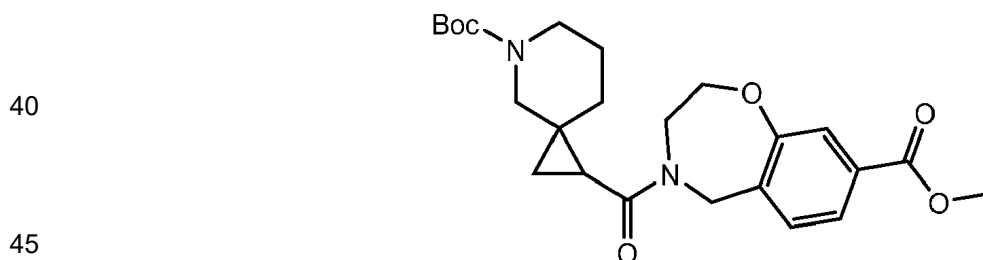
(continuación)

	Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
5		(ES, <i>m/z</i>): 488 [M+H] ⁺	11.17 (br s, 1 H) 9.05 (br s, 1 H) 7.19 - 7.51 (m, 3 H) 4.72 (s, 1 H) 4.58 (s, 1 H) 4.03 - 4.25 (m, 2 H) 3.86 (br d, <i>J</i> = 14.07 Hz, 2 H) 3.18 - 3.31 (m, 4 H) 2.71 (br d, <i>J</i> = 12.31 Hz, 1 H) 1.61 (br d, <i>J</i> = 10.55 Hz, 2 H) 1.32 - 1.51 (m, 14 H) 1.06 - 1.27 (m, 5 H)
10		(ES, <i>m/z</i>): 474 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1 H) 9.06 (br s, 1 H) 7.28 - 7.51 (m, 3 H) 4.73 (s, 1 H) 4.59 (s, 1 H) 4.06 - 4.19 (m, 2 H) 3.88 (br d, <i>J</i> = 14.95 Hz, 2 H) 3.12 - 3.29 (m, 4 H) 1.56 - 1.83 (m, 3 H) 1.28 - 1.49 (m, 17 H)
15		(ES, <i>m/z</i>): 388 [M+H] ⁺	
20			

Ejemplo 14 - Preparación de N-hidroxi-4-(5-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

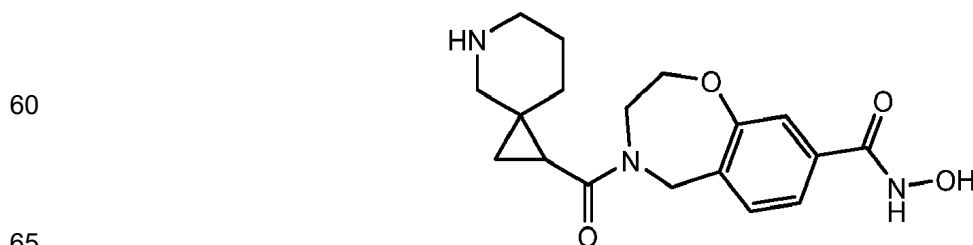


35 **Paso-1: 4-(5-(terc-butoxicarbonil)-5-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8--5-carboxilato de metilo**



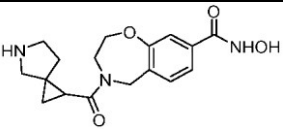
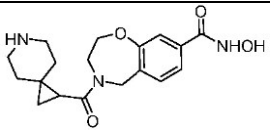
50 En un vial de 1 dram, se colocó 2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (15 mg, 0,072 mmol, 1 equiv), ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico (27,7 mg, 0,109 mmol, 1,5 equiv) y dicloroetano (1 ml). Esto fue seguido por la adición de Et₃N (18,3 mg, 0,181 mmol, 2,50 equiv) y DMC (18,36 mg, 0,109 mmol, 1,5 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (1 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 1 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (16 mg, 50% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 445 [M+H]⁺.

55 **Paso-2: N-hidroxi-4-(5-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

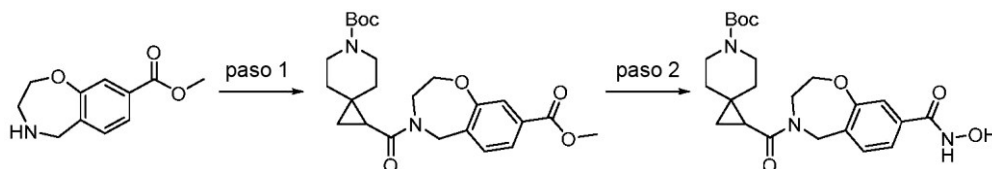


Se disolvió 4-(5-(terc-butoxicarbonil)-5-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (16 mg, 0,036 mmol, 1 equiv.) en EtOAc (0,5 ml). Esto fue seguido por la adición de HCl (4 M en dioxano, 90 μ l, 0,36 mmol, 10 equiv.) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío. El sólido blanquecino resultante se disolvió en MeOH/THF (1:4, 0,5 ml), NH_2OH (50% en agua, 24 mg, 0,36 mmol, 10 equiv.) y NaOH ac. IN (0,072 ml, 2 equiv.). Se midió que el pH de la reacción era de ~11. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μ m, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,05%; caudal: 23 ml/min; Gradiente: 5% de B a 35% de B en 6,6 min, mantenido 0,9 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,8 mg, 15% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

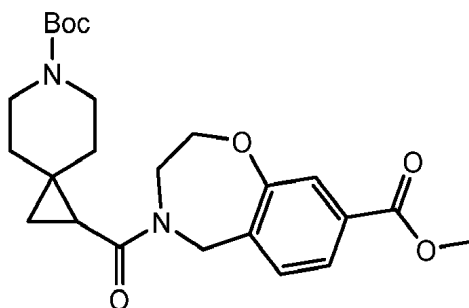
Tabla 8: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 14.

Estructura	M+H Encontrado
	(ES, m/z): 332 $[\text{M}+\text{H}]^+$
	(ES, m/z): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 15 - Preparación de 1-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo



Paso-1: 4-(6-(terc-butoxicarbonil)-6-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

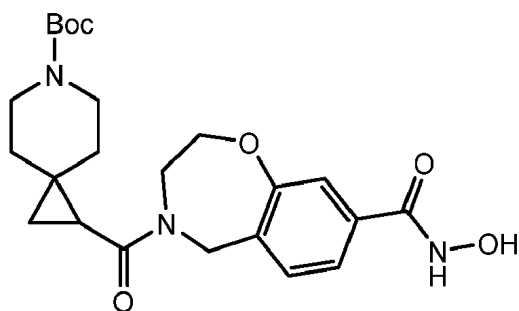


En un vial de 1 dram, se colocó 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (32 mg, 0,072 mmol, 1 equiv), ácido 5-(terc-butoxicarbonil)-5-azaspiro[2.5]octano-1-carboxílico (22,1 mg, 0,086 mmol, 1,2 equiv) y dicloroetano (1 ml). Esto fue seguido por la adición de Et_3N (18,2 mg, 0,18 mmol, 2,50 equiv) y DMC (14,6 mg, 0,086 mmol, 1,2 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (1 ml). La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 2 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (24 mg, 34% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: 1-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo

5

10



15

20

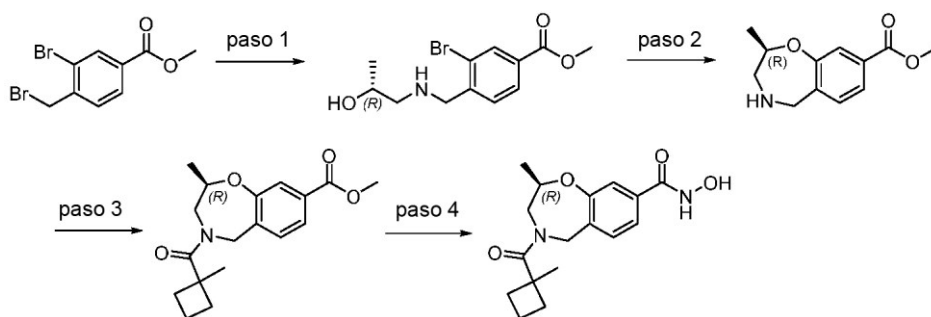
Se disolvió 4-(6-(terc-butoxicarbonyl)-6-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato (24 mg, 0,053 mmol, 1 equiv) en MeOH/THF (1:4, 0,5 ml), NH_2OH (50% en agua, 35 mg, 0,53 mmol, 10 equiv), y NaOH ac. IN (0,106 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,05%; caudal: 23 ml/min; Gradiente: 25% de B a 65% de B en 6,6 min, mantenido 0,9 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2.4 mg, 10% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16 - Preparación de (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

25

30

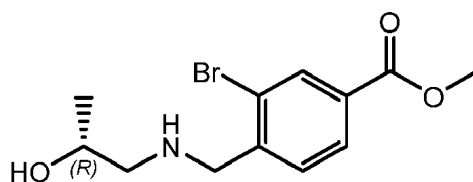
35



Paso 1: (R)-3-bromo-4-((2-hidroxipropil)amino)metilbenzoato de metilo

40

45



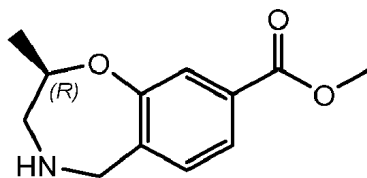
50

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (7 g, 22,73 mmol, 1 equiv.) en MeCN (80 ml), carbonato de potasio (4,69 g, 33,93 mmol, 1,50 equiv) y (2R)-1-aminopropan-2-ol (1,7 g, 22,63 mmol, 1 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (80 ml) y la solución resultante se lavó con agua (3 x 30 ml). La fase orgánica se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3 g) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

55

Paso-2: (R)-2-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

60

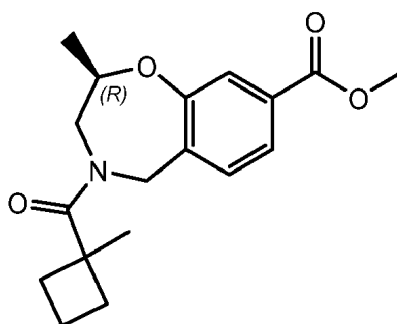


65

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se

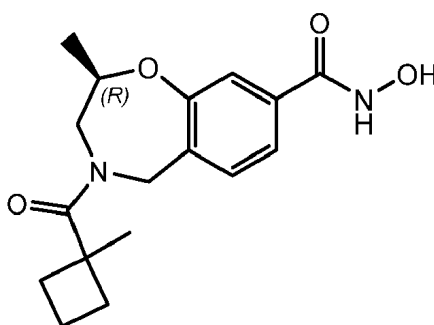
colocó una solución de (R)-3-bromo-4-((2-hidroxipropil)amino)metil)benzoato de metilo (2,75 g, 9,10 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (32 ml), carbonato de potasio (2,53 g, 18,31 mmol, 2 equiv) y CuI (520 mg, 2,73 mmol, 0,30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 21 h a 110° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 150 ml) y la fase orgánica se concentró, después el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (1,1 g, 55% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 222 [M+H]⁺.

Paso 3: (R)-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un vial de 8 ml, se colocó ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (52 mg, 0,46 mmol, 1 equiv.), DMF (4 ml), HATU (205 mg, 0,54 mmol, 1,20 equiv.), (R)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) y DIEA (174 mg, 1,35 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (88 mg, 61% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 318 [M+H]⁺.

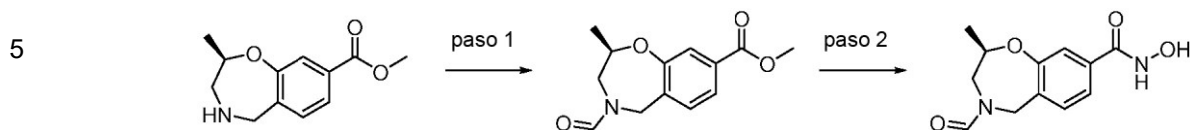
Paso 4: (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



En un vial de 8 ml, se colocaron (R)-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (88 mg, 0,28 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 2 ml). Esto fue seguido por la adición de NH₂OH (50% en agua, 0,55 ml, 30 equiv.) y NaOH ac. IN (0,55 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; Fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min; Gradiente: 5% de B a 40% de B en 7 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (53 mg, 60% de rendimiento). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (br, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 4.82-4.60 (m, 1H), 4.49-4.21 (m, 2H), 4.11-4.00 (s, 1H), 3.51-3.36 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.57-1.54 (m, 1H), 1.33 (m, 6H). MS: (ES, *m/z*): 319 [M+H]⁺.

Tabla 9: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 16, usando (2S)-1-aminopropan-2-ol.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 319 [M+H] ⁺	11.16 (br, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 4.82-4.62 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.23 (m, 3H)

Ejemplo 17 - Preparación de (R)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

10 **Paso-1: (R)-4-formil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



20 En un vial de 8 ml, se colocó (R)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,36 mmol, 1 equiv) y formiato de etilo (2 ml, 1 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

25 **Paso 2: (R)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

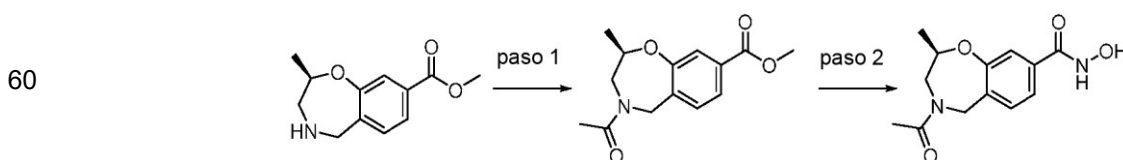


35 En un vial de 8 ml, se colocó (R)-4-formil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,40 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 2 ml). A la solución anterior se añadió NaOH ac. IN (0,8 ml, 0,80 mmol, 2 equiv) y NH₂OH (50% en agua, 0,8 ml, 0,80 mmol, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Waters XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 0,7 ml/min; Gradiente: 5% de B a 53% de B en 7 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (7,5 mg, 7% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.32-4.28 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.06-3.81 (m, 2H), 3.49-3.40 (m, 1H), 1.28-1.26 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 251 [M+H]⁺.

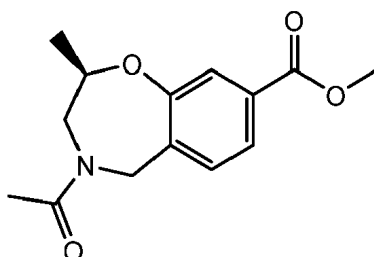
45 **Tabla 10:** El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 17, usando (S)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo

50

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, m/z): 251 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.11-3.80 (m, 3H), 3.68 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 3H)

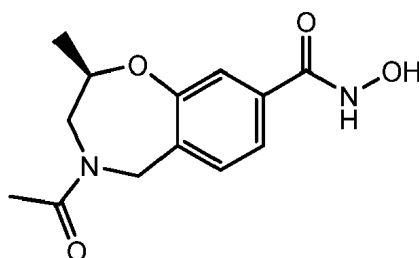
Ejemplo 18 - Preparación de (R)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

65 **Paso-1: (R)-4-acetil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,36 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml) y trietilamina (110 mg, 1,09 mmol, 3 equiv.). Esto fue seguido por la adición de una solución de cloruro de acetilo (31 mg, 0,39 mmol, 1,10 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) gota a gota con agitación a 0°C . La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso-2: (R)-4-Acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

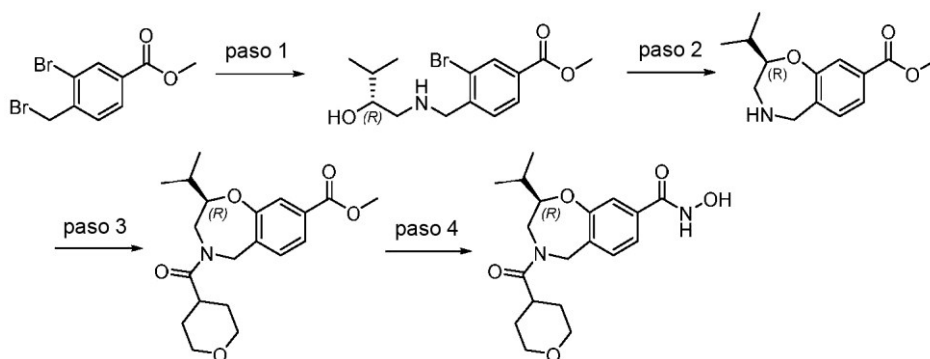


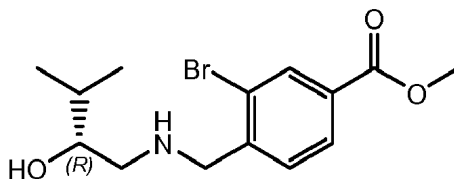
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-4-acetil-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (90 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml). Se añadieron NaOH ac. 1N (0,68 ml, 2 equiv) y NH_2OH (50% en agua, 0,67 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, $5\ \mu\text{m}$, $19 \times 150\ \text{mm}$; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 4% de B a 18% de B en 6 minutos; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (12,5 mg, 10% de rendimiento $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.18-11.16 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 4.76-4.68 (m, 1H), 4.53-4.49 (d, $J = 8.2\ \text{Hz}$, 1H), 4.12-3.86 (m, 2H), 3.42-3.41 (m, 1H), 2.01-1.98 (d, $J = 12.8\ \text{Hz}$, 3H), 1.31-1.25 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tabla 11: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 18, usando (S)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-8-carboxilato de metilo.

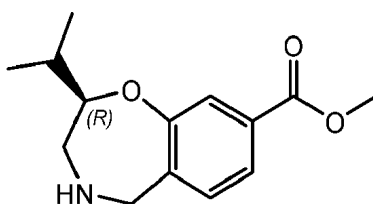
Estructura	M+H Encontrado	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.17-11.15 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.44-7.28 (m, 3H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.68-4.34 (m, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.67-3.39 (m, 1H), 2.07-1.98 (d, $J = 12.8\ \text{Hz}$, 3H), 1.31-1.26 (m, 3H)

Ejemplo 19 - Preparación de (R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

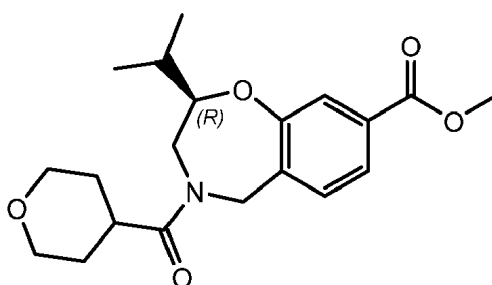


Paso-1: (R)-3-bromo-4-(((2-hidroxi-3-metilbutil)amino)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó (R)-1-amino-3-metilbutan-2-ol (6,41 g, 62,13 mmol, 2 equiv.), MeCN (100 ml) y K_2CO_3 (6,44 g, 46,60 mmol, 1,5 equiv). Esto fue seguido por la adición de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (9,52 g, 30,91 mmol, 1 equiv.) en varios lotes. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con H_2O (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 3:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,48 g, rendimiento del 63%). MS: (ES, m/z): 330 $[M+H]^+$.

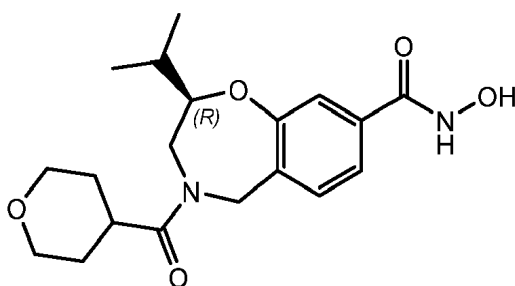
Paso-2: (R)-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

En un reactor de tanque a presión de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (R)-3-bromo-4-(((2-hidroxi-3-metilbutil)amino)metil)benzoato de metilo (4,91 g, 14,87 mmol, 1 equiv), isopropanol (50 ml), K_2CO_3 (3,09 g, 22,36 mmol, 1,5 equiv) y CuI (1,42 g, 7,46 mmol, 0,5 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 h a $110^\circ C$ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavó con H_2O (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía C18 (MeCN/ H_2O +0,05% de TFA, 1:3) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido verde (1,5 g, 40% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 250 $[M+H]^+$.

Paso-3: (R)-2-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

En un vial de 8 ml, se colocaron (R)-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA (100 mg, 0,40 mmol, 1 equiv) y DMF (10 ml). Esto fue seguido por la adición de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (62,4 mg, 0,48 mmol, 1,2 equiv), HATU (183 mg, 0,76 mmol, 1,2 equiv) y DIEA (155 mg, 1,20 mmol, 3 equiv.) a $0^\circ C$. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla resultante se lavó con H_2O (5x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como aceite amarillo (150 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 362 $[M+H]^+$.

Paso 4: (R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

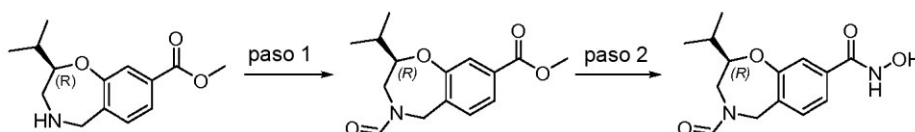


En un vial de 8 ml, se colocó (R)-2-isopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 1,5 ml). Luego se añadieron NH_2OH (50% en agua, 0,84 ml, 12,73 mmol, 30 equiv.) y NaOH ac. IN (0,84 ml, 0,82 mmol, 2 equiv.) al mismo tiempo. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 10% de B a 30% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (21,6 mg, 13% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.20 (br, 1H), 7.52-7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.92-4.88 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 4.80-4.76 (d, $J = 14.8$ Hz, 0.4H), 4.61-4.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 0.5H), 4.40-4.36 (d, $J = 15.2$ Hz, 0.4H), 4.15-4.12 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.5H), 3.99-3.96 (d, $J = 11.6$ Hz, 0.5H), 3.80-3.78 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.98 (m, 0.5H), 2.88-2.86 (m, 0.4H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.22-1.19 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.08-1.02 (m, 6H). MS: (ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

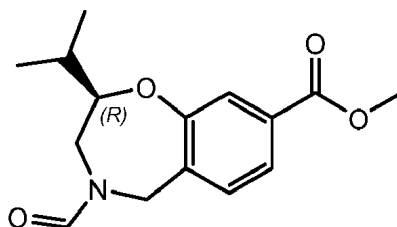
Tabla 12: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 19.

Estructura	M+H Encontrado	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
	(ES, m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.19 (br, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.44-4.36 (t, 1H), 3.90-3.64 (m, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 6H)

Ejemplo 20 - Preparación de (R)-4-formil-N-hidroxi-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



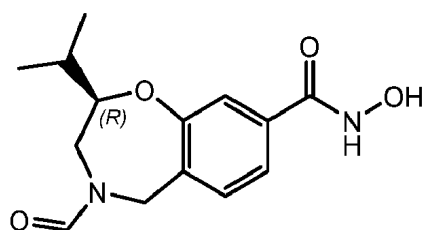
Paso-1: (R)-4-formil-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un vial de 8 ml, se colocó (R)-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo • TFA (80 mg, 0,32 mmol, 1 equiv) y formiato de etilo (1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (90 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso-2: (R)-4-formil-N-hidroxi-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

5



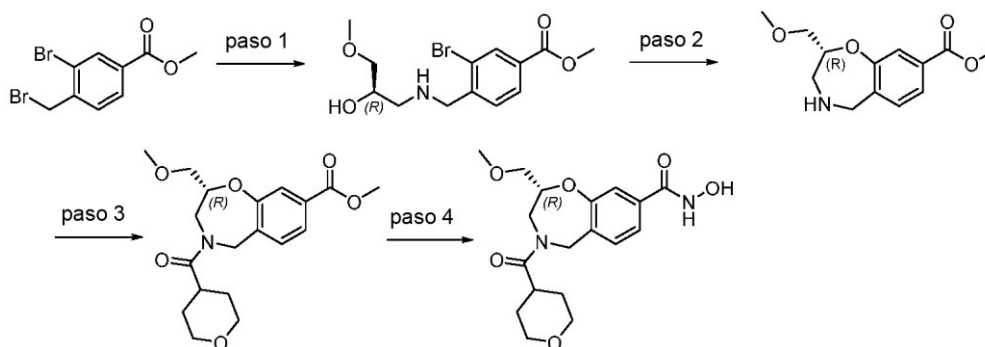
10 En un vial de 8 ml, se colocó (R)-4-formil-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (89 mg, 0,32 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 1,5 ml). Luego se añadieron NH₂OH (50% en agua, 0,64 ml, 9,70 mmol, 30 equiv.) y NaOH ac.IN (0,64 ml, 0,65 mmol, 2 equiv.) al mismo tiempo. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5% de B a 36% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el

15 compuesto del título como un sólido blanco (11,3 mg, 11% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.20 (br, 1H), 8.20 (s, 4H), 8.06 (s, 0.6H), 7.45-7.32 (m, 3H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.54-4.50 (d, J = 16.0 Hz, 0.4H), 4.30-4.27 (d, J = 14.8 Hz, 0.6H), 4.09-4.05 (d, J = 13.2 Hz, 0.4H), 3.90-3.83 (m, 0.6H), 3.61-3.49 (m, 1.5H), 3.43-3.37 (m, 0.5H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 6H). MS: (ES, m/z): 279 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 21 - Preparación de (R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

25

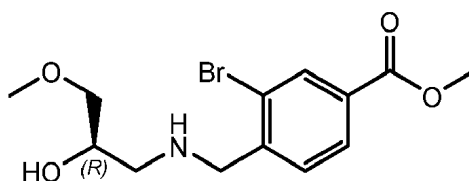


30

35

Paso 1: (R)-3-bromo-4-(((2-hidroxi-3-metoxipropil)amino)metil)benzoato de metilo

40



45

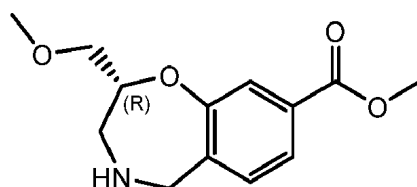
50

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de (R)-1-amino-3-metoxipropan-2-ol (5,7 g, 54,22 mmol, 1,1 equiv.) en MeCN (150 ml) y K₂CO₃ (10 g, 72,46 mmol, 1,5 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (15,2 g, 49,36 mmol, 1 equiv.) en MeCN (100 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,4 g, 39% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 332 [M+H]⁺.

55

Paso-2: (R)-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

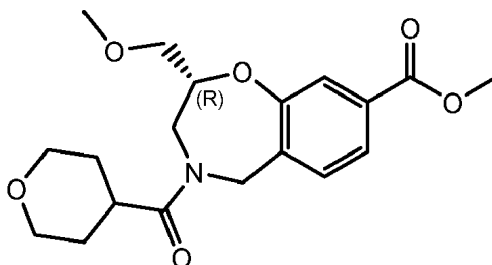
60



65

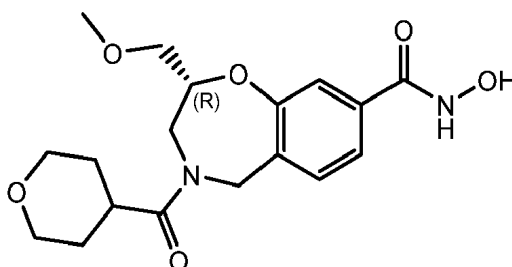
En un reactor de tanque a presión de 150 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (R)-3-bromo-4-(((2-hidroxi-3-metoxipropil)amino)metil)benzoato de metilo (6,4 g, 19,27 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (130 ml), K₂CO₃ (4,01 g, 29,06 mmol, 1,5 equiv) y CuI (1,47 g, 7,74 mmol, 0,4 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 (MeCN/H₂O+0,05% TFA, 88:12) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo (3,5 g, 50% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 252 [M+H]⁺.

10 **Paso-3: (R)-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



25 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA (100 mg, 0,27 mmol, 1 equiv) en DMF (2 ml) y HATU (125 mg, 0,33 mmol, 1,20 equiv). Esto fue seguido de la adición de una solución de ácido tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (43 mg, 0,33 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (0,5 ml) gota a gota con agitación a 0° C. A esto se le añadió DIEA (106 mg, 0,82 mmol, 3 equiv.) a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y después se diluyó con H₂O (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (94 mg, 94% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺.

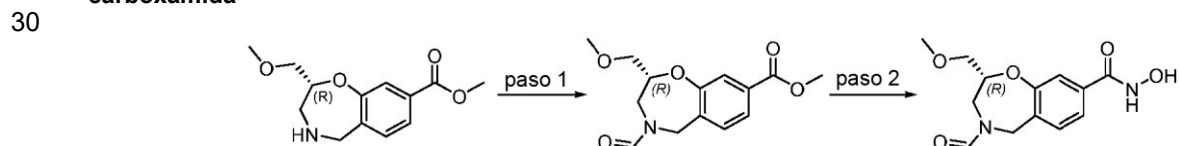
35 **Paso 4: (R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



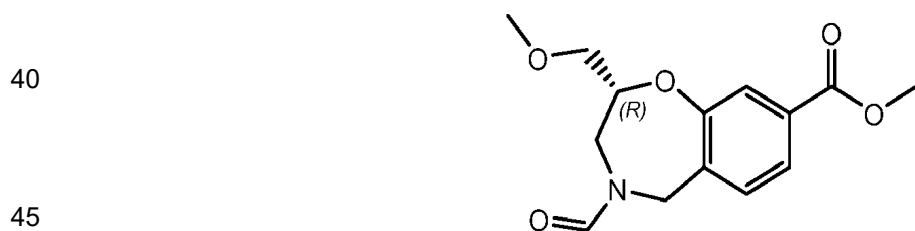
50 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (94 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 3 ml). Luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. IN (0,52 ml, 2,00 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,51 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 23 ml/min; Gradiente: 5% de B a 30% de B en 7 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (27,7 mg, 29% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 4.91-4.43 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.80-3.49 (m, 5H), 3.40-3.32 (m, 5H), 2.98-2.85 (m, 1H), 1.57-1.41 (m, 3H), 1.30-1.27 (m, 1H). MS: (ES, *m/z*): 365 [M+H]⁺.

Tabla 13: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 21, usando (S)-1-amino-3-metoxipropan-2-ol cuando era apropiado.

	Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
5		(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.02 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.38-4.13 (m, 2H), 3.76-3.47 (m, 4H), 3.35-3.32 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)
10			
15		(ES, <i>m/z</i>): 365 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 4.91-4.43 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.93-3.51 (m, 5H), 3.41-3.32 (m, 5H), 2.99-2.87 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.30-1.27 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H)
20			
25		(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.03 (br, 1H), 7.40-7.30 (m, 3H), 4.81-4.68 (m, 1H), 4.44-4.13 (m, 2H), 3.76-3.48 (m, 4H), 3.35-3.33 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 2.35-2.33 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 3H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.33 (s, 3H)

Ejemplo 22 - Preparación de (R)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

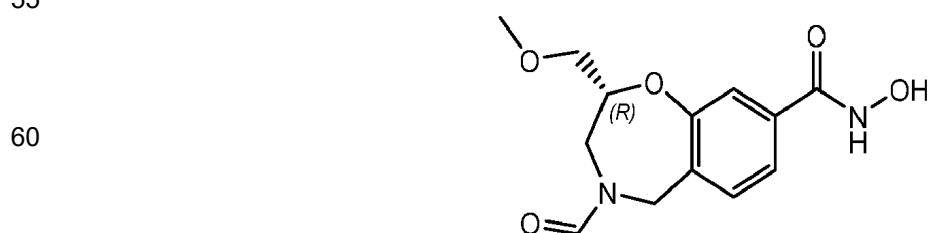
Paso 1: (R)-4-formil-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



50

Se disolvió (R)-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA (100 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (2 ml) y se añadió Et₃N (28 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo y el formiato de etilo (2,5 ml) se añadieron a un tubo sellado de 10 ml. La solución resultante se agitó durante 18 h a 60° C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (70 mg), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

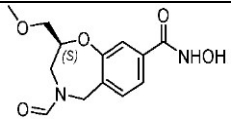
Paso 2: (R)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



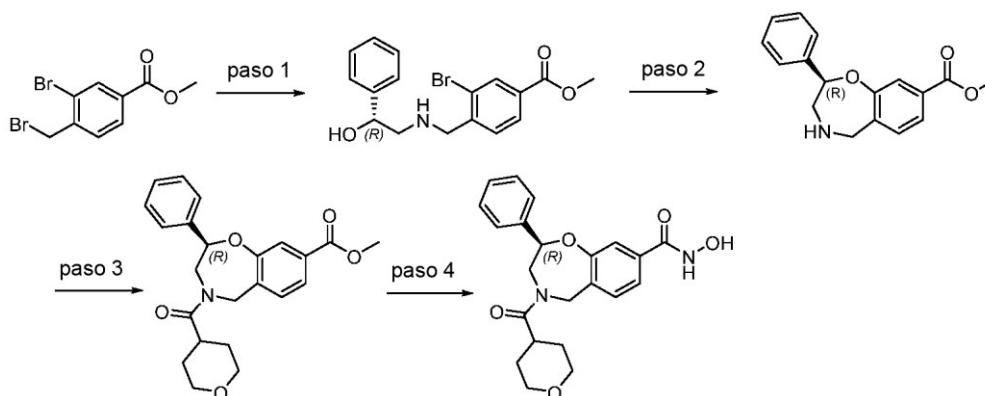
65 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-4-formil-2-(metoximetil)-2,3,4,5-

tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (70 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml). Luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. 1N (0,50 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,50 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5% de B a 15% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (7,5 mg, 11% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13 (br, 1H), 9.05-9.04 (br, 1H), 8.20-8.04 (d, 1H), 7.45-7.33 (m, 3H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.55-4.31 (m, 1H), 4.09-3.83 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 3H), 3.34-3.33 (d, 3H). MS: (ES, *m/z*): 281 [M+H]⁺.

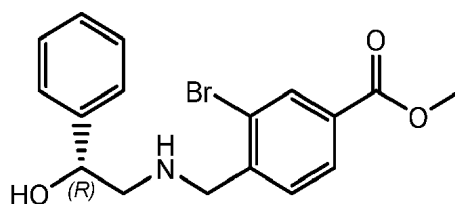
Tabla 14: Los siguientes compuestos se prepararon según el método del Ejemplo 22, usando (S)-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 281 [M+H] ⁺	11.18 (br, 1H), 9.08 (br, 1H), 8.21-8.04 (d, 1H), 7.45-7.34 (m, 3H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.56-4.32 (m, 1H), 4.09-3.84 (m, 2H), 3.62-3.44 (m, 3H), 3.34-3.33 (d, <i>J</i> = 3.60 Hz, 3H)

Ejemplo 23 - Preparación de (R)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

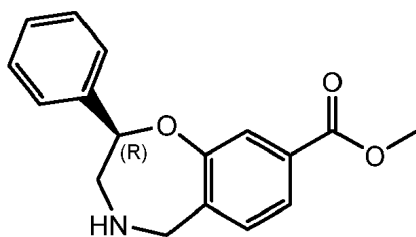


Paso 1: (R)-3-bromo-4-(((2-hidroxi-2-feniletil)amino)metil)benzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de (R)-2-amino-1-feniletan-1-ol (10 g, 72,90 mmol, 1,5 equiv.) en MeCN (100 ml), luego se añadió K₂CO₃ (8,7 g, 62,49 mmol, 1,3 equiv.). Esto fue seguido de la adición lenta de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (15 g, 48,71 mmol, 1 equiv.) en MeCN (120 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (350 ml) y se lavó con H₂O (3 x 100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (9,7 g, 57% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺.

Paso-2: (R)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



5

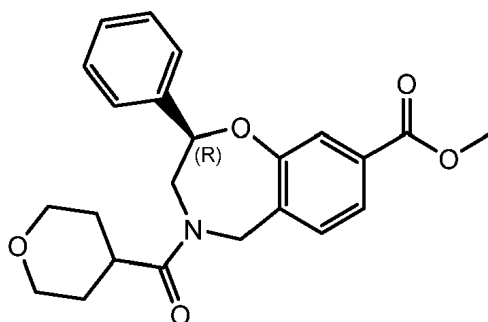
10

15

En un tubo sellado de 100 ml, se colocó una solución de (R)-3-bromo-4-(((2-hidroxi-2-fenilet)amino)metil)benzoato de metilo (4,0 g, 10,98 mmol, 1 equiv) en isopropanol (80 ml), luego se añadió K_2CO_3 (3,1 g, 22,43 mmol, 2 equiv.). Esto fue seguido de la adición de CuI (630 mg, 3,31 mmol, 0,3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a $110^\circ C$ en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con H_2O (3 x 150 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF y se purificó por cromatografía C18 (MeCN/ H_2O +0,05% de TFA, 5% a 20% en 15 min.) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (1,9 g, 61% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 284 $[M+H]^+$.

20

Paso 3: (R)-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



25

30

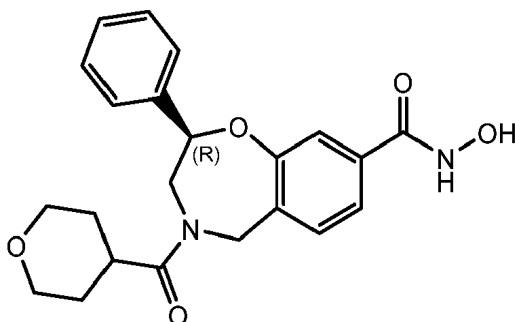
35

40

En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA (100 mg, 0,77 mmol, 1 equiv) en DMF (2,0 ml), luego se añadieron HATU (114,8 mg, 0,30 mmol, 1,2 equiv) y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (39,3 mg, 0,10 mmol, 1,2 equiv). A esto se le añadió DIEA (97,2 mg, 0,75 mmol, 3 equiv.) a $0^\circ C$. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H_2O (3 x 15 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 3:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (90 mg, 30% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 396 $[M+H]^+$.

45

Paso 4: (R)-N-Hidroxi-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



50

55

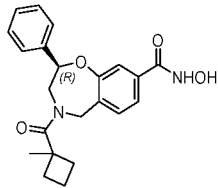
60

65

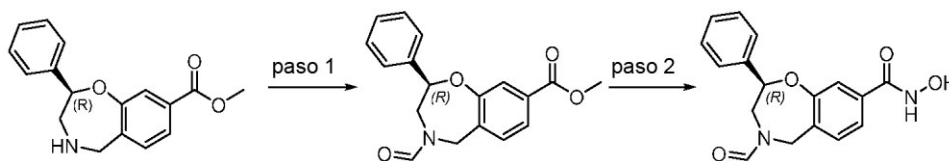
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (90 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. 1N (0,48 ml, 2 equiv) y NH_2OH (50% en H_2O , 0,48 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; Gradiente: 30% de B a 70% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60,9 mg, 67% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz,

DMSO-d₆ δ(ppm): 11.16 (s,1H), 9.02 (s,1H), 7.61-7.35 (m,8H), 5.15-5.03 (m,1H), 4.95-4.90 (m,1H), 4.74-4.48 (m,1H), 4.29-4.08 (m,1H), 3.94-3.66 (m,3H), 3.45-3.32 (m,2H), 3.27-2.87 (m,1H), 1.54-1.49 (m,4H). MS: (ES, *m/z*): 397 [M+H]⁺.

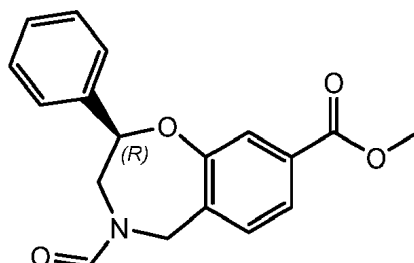
5 **Tabla 15:** Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 23.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 381 [M+H] ⁺	11.15 (s,1H), 9.02 (s,1H), 7.51-7.35 (m,8H), 5.11 (m,1H), 4.98-4.94 (m,1H), 4.45-3.72 (m,2H), 2.50 (s,2H), 1.91-1.57 (m,4H), 1.35 (m,3H)

10 **Ejemplo 24 - Preparación de (R)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

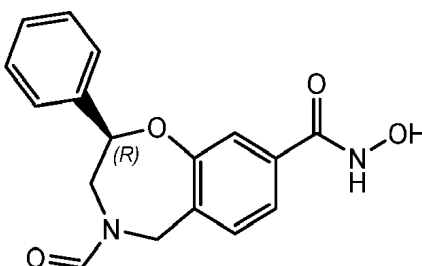


30 **Paso-1: (R)-4-formil-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



40 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA (110 mg, 1,48 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (2,0 ml). Esto fue seguido por la adición de Et₃N (27,6 mg, 1 equiv). La mezcla resultante se concentró al vacío. Luego se añadió formiato de etilo (3,0 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 3:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (140 mg, 30% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 312 [M+H]⁺.

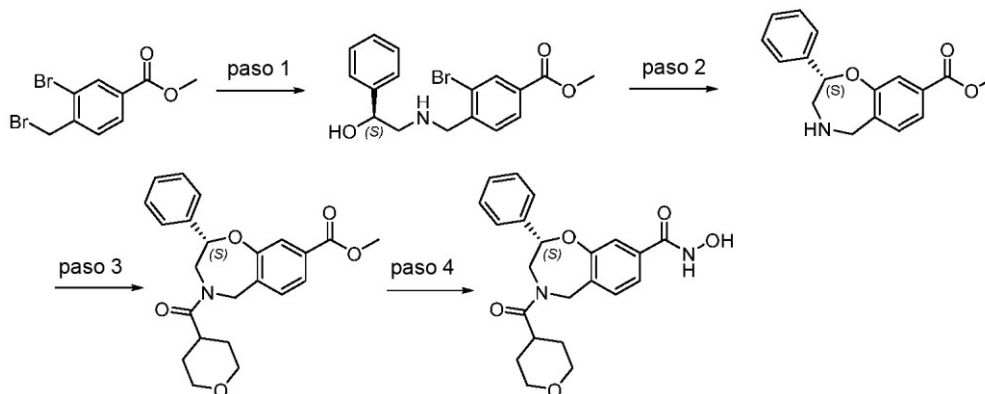
45 **Paso-2: (R)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



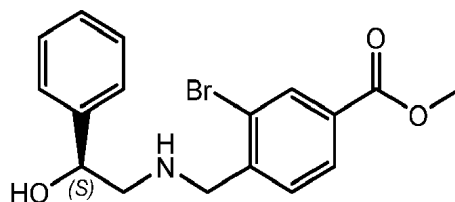
60 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-4-formil-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (140 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2,5 ml), luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. 1N (0,88 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,88 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; Gradiente: 30% de B a 70% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (60,9 mg, 67% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.14 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.27-8.15 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 8H), 4.99-4.86 (m, 2H), 4.66-4.37 (m, 1H), 4.33-4.02 (m, 1H),

3.81-3.57 (m, 1H). MS: (ES, m/z): 313 [M+H]⁺.

Ejemplo 25 - Preparación de (S)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

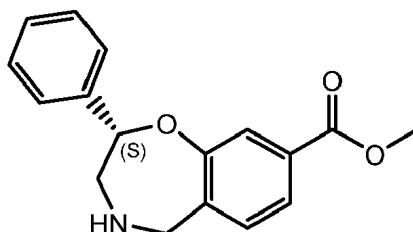


Paso 1: (S)-3-bromo-4-((2-hidroxi-2-feniletíl)amino)metil)benzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de (S)-2-amino-1-feniletan-1-ol (10 g, 72,90 mmol, 1,5 equiv.) en MeCN (150 ml), luego se añadió K₂CO₃ (8,7 g, 62,49 mmol, 1,3 equiv.). Esto fue seguido por la adición lenta de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (15 g, 48,71 mmol, 1 equiv.) en MeCN (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. La solución se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 200 ml) y concentrado al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,9 g, 45% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺.

Paso-2: (S)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

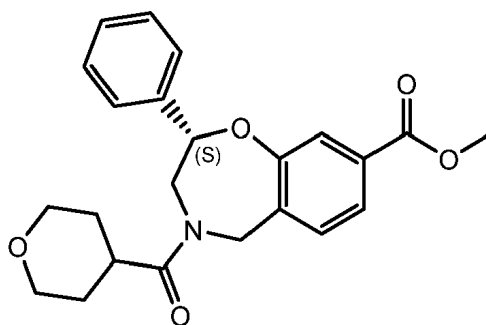


En un tubo sellado de 100 ml, se colocó una solución de (S)-3-bromo-4-((2-hidroxi-2-feniletíl)amino)metil)benzoato de metilo (7,9 g, 21,69 mmol, 1 equiv) en isopropanol (180 ml), luego se añadió K₂CO₃ (4,49 g, 32,54 mmol, 1,5 equiv.). Esto fue seguido por la adición de CuI (1,24 g, 6,53 mmol, 0,3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 110° C en un baño de aceite. La reacción se concentró al vacío y se diluyó con H₂O (150 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (2,9 g, 47% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 284 [M+H]⁺.

Paso-3: (S)-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

5

10



15

20

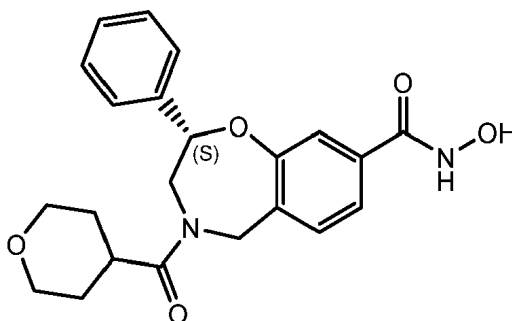
En un vial de 8 ml, se agitó durante la noche una solución de (S)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) en DMF (2,0 ml), HATU (161 mg, 0,42 mmol, 1,2 equiv) y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (46 mg, 0,35 mmol, 1 equiv) y DIEA (136 mg, 1,05 mmol, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (3 x 10 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (100 mg, 72% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-N-Hidroxi-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

25

30

35



40

45

En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. 1N (0,42 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,42 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 30% de B a 70% de B en 10 minutos; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (54,3 mg, 54% de rendimiento). (¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 6H), 5.15-5.03 (m, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.81-4.46 (m, 1H), 4.33-4.06 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 0.5H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 0.5H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.13-2.98 (m, 0.5H), 2.97-2.84 (m, 0.5H), 1.65-1.37 (m, 3H), 1.31-1.20 (m, 1H). MS: (ES, *m/z*): 397 [M+H]⁺.

Tabla 16: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 25.

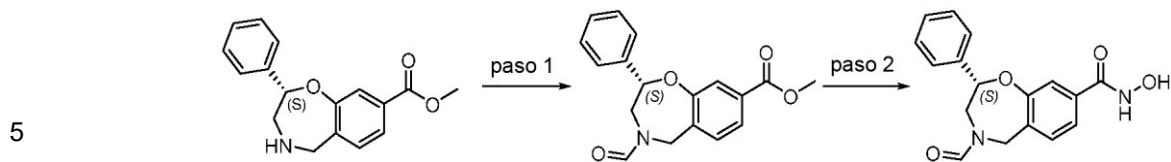
50

55

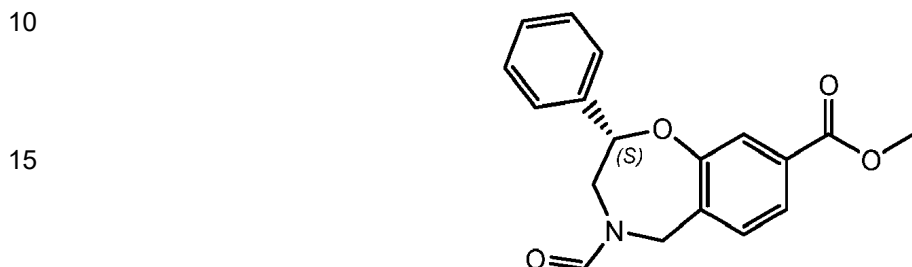
Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 381 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 8H), 5.26-5.08 (m, 1H), 5.03-4.79 (m, 1H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.11-3.62 (m, 2H), 2.49-2.18 (m, 2H), 1.98-1.53 (m, 4H), 1.41-1.28 (s, 3H)

60

Ejemplo 26 - Preparación de (S)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

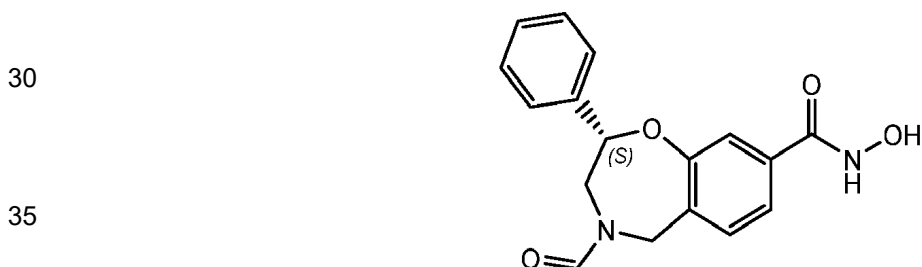


Paso-1: (S)-4-formil-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



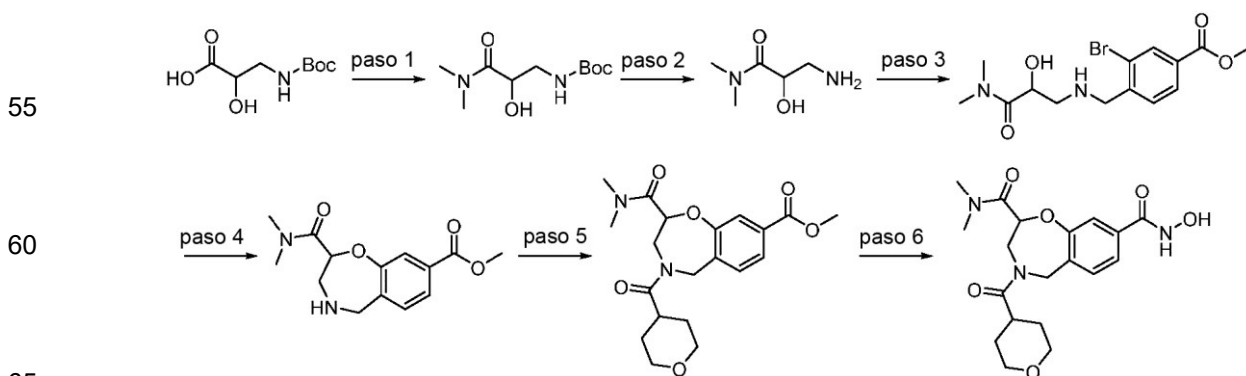
20 En un vial de 8 ml, se colocó (S)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,35 mmol, 1 equiv.) y formiato de etilo (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 61° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (50 mg, 46% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 312 [M+H]⁺.

25 **Paso 2: (S)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



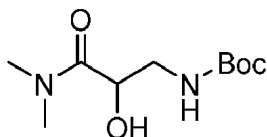
40 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-4-formil-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 1,5 ml), luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. 1N (0,32 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,31 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 30% de B a 70% de B en 10 minutos; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,8 mg, 8% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.38-10.89 (br, 1H), 9.23-8.89 (br, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.48-7.38 (m, 5H), 5.01-4.86 (m, 2H), 4.66-4.33 (m, 1H), 4.23-4.03 (m, 1H), 3.81-3.58 (m, 1H). MS: (ES, m/z): 313 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 27 - Preparación de N⁸-hidroxi-N²,N²-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-2,8-dicarboxamida**



Paso 1: (3-(dimetilamino)-2-hidroxi-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo

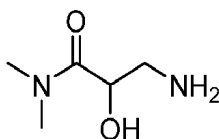
5



10 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de ácido 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxi-3-oxopropilanoico (1 g, 4,87 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (24 ml), clorhidrato de dimetilamina (800 mg, 9,81 mmol, 2 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (1,49 g, 12,21 mmol, 2,5 equiv.). Esto fue seguido por la adición de una solución de N,N'-díciclohexilcarbodiimida (1,51 g, 7,33 mmol, 1,5 equiv) en CH₂Cl₂ (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 3 días. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se redisolvió con Et₂O (20 ml). El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se redisolvió con EtOAc (20 ml) y la mezcla resultante se lavó con NH₄Cl ac. (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (800 mg en bruto), que se usó sin purificación adicional.

Paso 2: 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetilpropanamida

20



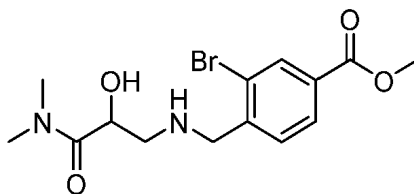
25

30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de (3-(dimetilamino)-2-hidroxi-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (800 mg, 3,44 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (8 ml). Esto fue seguido por la adición de TFA (3 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió con H₂O (2 ml). Se añadió NaOH acuoso 2N para ajustar el valor de pH a 7 y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EtOAc (20 ml) y el sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (500 mg en bruto), que se usó sin purificación adicional.

Paso 3: 3-bromo-4-(((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)metil)benzoato de metilo

35

40



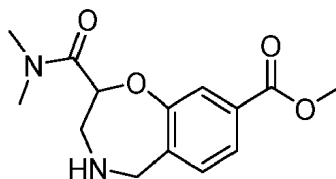
45 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó una solución de 3-amino-2-hidroxi-N,N-dimetilpropanamida (500 mg, 3,78 mmol, 2 equiv.) en MeCN (8 ml) y K₂CO₃ (389 mg, 2,82 mmol, 1,5 equiv). Esto fue seguido por la adición de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (618 mg, 2,01 mmol, 1 equiv) en MeCN (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 24 h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se redisolvió con H₂O (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y la capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 10 ml). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 1:13) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (80 mg, rendimiento del 11%) de color blanquecino. MS: (ES, *m/z*): 359 [M+H]⁺.

50

Paso 4: 2-(dimetilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

55

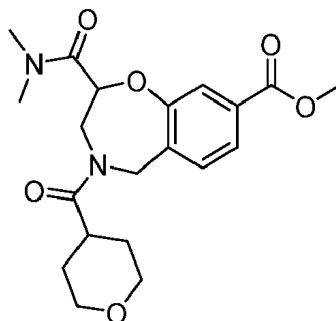
60



65 En un tubo sellado de 8 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una mezcla de 3-bromo-4-(((3-(dimetilamino)-2-hidroxi-3-oxopropil)amino)metil)benzoato de metilo (80 mg, 0,22 mmol, 1

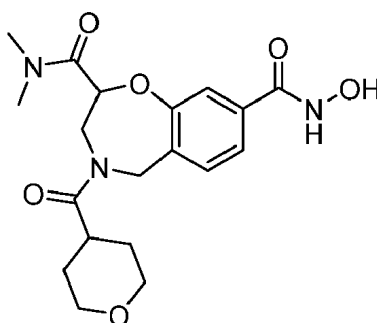
equiv) en isopropanol (4 ml), K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol, 1,5 equiv) y CuI (13 mg, 0,07 mmol, 0,3 equiv). La solución resultante se agitó a 120° C durante 17 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró al vacío. Se añadió agua y la solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice ($MeOH/CH_2Cl_2$, 1:13) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (30 mg, 48% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 279 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(dimetilcarbamoil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



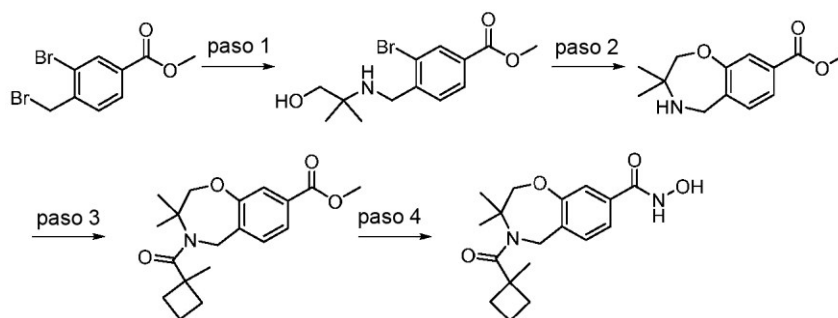
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de ácido oxano-4-carboxílico (13 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,5 ml) y HATU (45 mg, 0,12 mmol, 1,2 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de 2-(dimetilcarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (30 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv.) en DMF (0,5 ml) y DIEA (38 mg, 0,29 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Se añadió agua y la solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (15 mg, 36% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 391 $[M+H]^+$.

Paso 6: N⁸-hidroxi-N²,N²-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-2,8-dicarboxamida

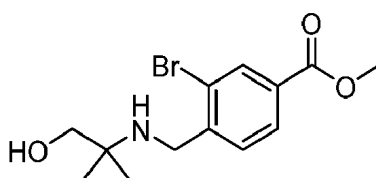


En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 2-(dimetilcarbamoil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (15 mg, 0,04 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 1,5 ml), luego se añadieron simultáneamente, NH_2OH (50% en agua, 0,1 ml, 30 equiv) y NaOH ac. 1N (0,1 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5% de B a 30% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (3,7 mg, 25% de rendimiento). ^1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 11.41-11.11 (br, 1H), 7.61-7.42 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.89-4.72 (m, 1H), 4.69-4.42 (m, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 3H), 2.92-2.86 (m, 3H), 1.61-1.24 (m, 4H). MS: (ES, m/z): 392 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28 - Preparación de N-hidroxi-3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

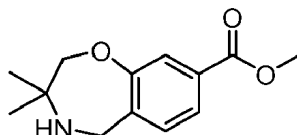


Paso 1: 3-bromo-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]metil]benzoato de metilo



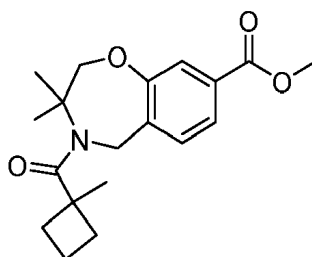
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de 2-amino-2-metilpropan-1-ol (11,52 g, 129,24 mmol, 2 equiv.) en MeCN (150 ml), K_2CO_3 (13,40 g, 97,10 mmol, 1,5 equiv). Esto fue seguido de la adición de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (20 g, 64,94 mmol, 1 equiv.) en MeCN (50 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se lavó con H_2O (3 x 200 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (8,7 g, 42% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 316 $[M+H]^+$.

Paso 2: 3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un reactor de tanque a presión de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-bromo-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino]metil]benzoato de metilo (8,7 g, 27,52 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (150 ml), K_2CO_3 (5,7 g, 41,30 mmol, 1,5 equiv.) y CuI (1,57 g, 8,26 mmol, 0,3 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a $110^\circ C$ en un baño de aceite, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 200 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (3,9 g, 60% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 5(ppm): 7.63-7.60 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.54-7.52 (s, 1H), 7.25-7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 5H), 1.23 (s, 6H). MS: (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$.

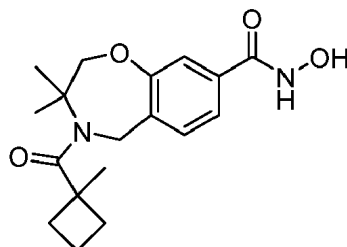
Paso 3: 3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (200 mg, 0,85 mmol, 1 equiv.) en THF (3 ml) y piridina (336 mg, 4,25 mmol, 5 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de cloruro de 1-metilciclobutano-1-carbonilo (120 mg, 0,91 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente, luego se

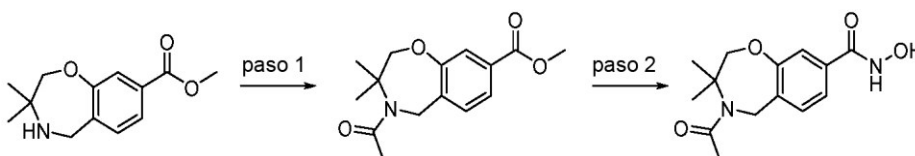
concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 10 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (54 mg, rendimiento del 19%). MS: (ES, *m/z*): 332 [M+H]⁺.

Paso 4: N-hidroxi-3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

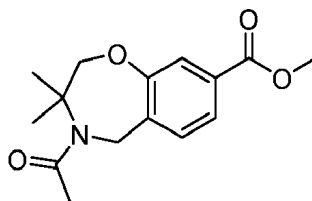


En un tubo sellado de 8 ml, se colocó una solución de 3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (54 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml). Esto fue seguido de la adición de NH₂OH (50% en agua, 0,33 ml, 30 equiv.). A esto se añadió NaOH ac. 1N (0,33 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: XBridge C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; gradiente: 15% de B a 41% de B en 10 minutos; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa claro (13 mg, 24% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13 (s, 1H), 7.26-7.19 (m, 3H), 4.51-4.22 (m, 4H), 2.13-2.10 (s, 2H), 1.88-1.83 (s, 3H), 1.51-1.45 (m, 7H), 1.34 (s, 1H). MS: (ES, *m/z*): 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 29 - Preparación de 4-acetil-N-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

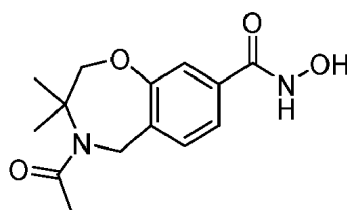


Paso 1: 4-acetil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



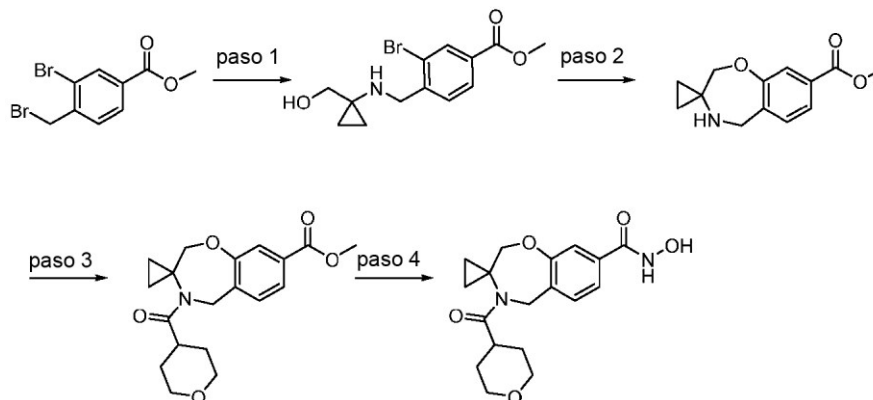
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (2 ml) y Et₃N (172 mg, 1,70 mmol, 4 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de cloruro de acetilo (37 mg, 0,47 mmol, 1,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con H₂O (3 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (80 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 278 [M+H]⁺.

Paso 2: 4-acetil-N-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

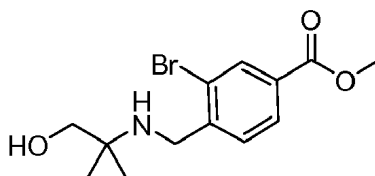


En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 4-acetil-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*f*][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (171 mg, 0,62 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2,5 ml), seguido de NaOH ac. 1 N (1,23 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 1,22 ml, 30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 4% de B a 23% de B en 6 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (41 mg, 24% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). MS: (ES, *m/z*): 279 [M+H]⁺.

Ejemplo 30 - Preparación de N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[*f*][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-carboxamida

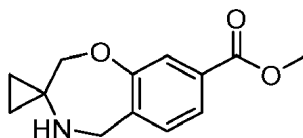


Paso 1: 3-bromo-4-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)metil)benzoato de metilo



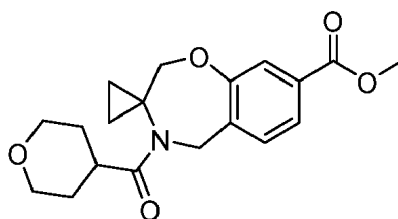
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó clorhidrato de (1-aminociclopropil)metanol (6 g, 48,55 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (11 g, 79,59 mmol, 3,5 equiv) en MeCN (120 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Esto fue seguido de la adición de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (15 g, 48,71 mmol, 1 equiv.) en MeCN (150 ml) gota a gota con agitación a 0° C durante 2 h. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (7 g, 46% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 314,316 [M+H]⁺.

Paso 2: 4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[*f*][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-carboxilato de metilo



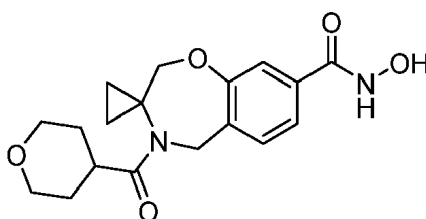
En un tubo sellado de 40 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-bromo-4-(((1-(hidroximetil)ciclopropil)amino)metil)benzoato de metilo (1,5 g, 4,77 mmol, 1 equiv), CuI (273 mg, 1,43 mmol, 0,3 equiv), K₂CO₃ (992 mg, 7,18 mmol, 1,5 equiv) en isopropanol (28 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (150 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 (MeCN/H₂O+0,05% de TFA, 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,8 g, rendimiento del 72%) de color amarillo. MS: (ES, *m/z*): 234 [M+H]⁺.

Paso 3: 4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[*f*][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-carboxilato de metilo



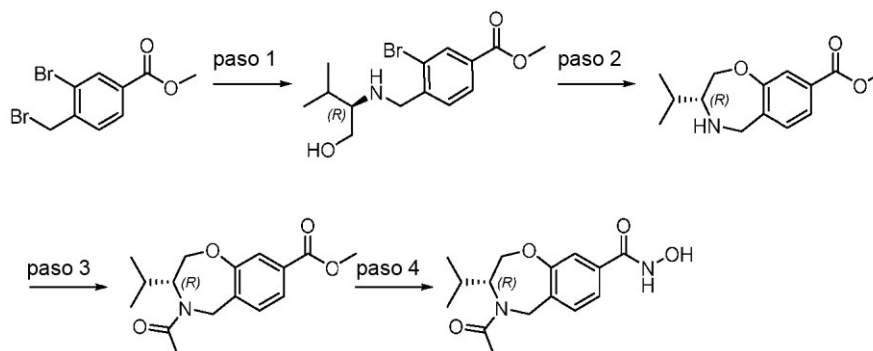
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepina-3,1-ciclopropano]-8-carboxilato de metilo (130 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (10 ml) y piridina (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 h seguido de la adición de cloruro de oxano-4-carbonilo (400 mg, 2,69 mmol, 4,83 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (60 mg, 31% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 346 [M+H]⁺.

Paso 4: N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepme-3,1'-ciclopropano]-8-carboxamida

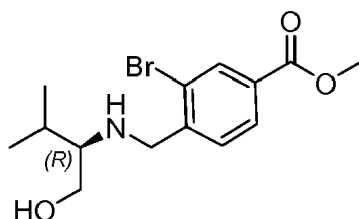


En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-carboxilato de metilo (60 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.), NH₂OH (50% en agua, 0,50 ml, 44,56 equiv.), NaOH ac. 1 N (1,5 ml, 8,82 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 20 ml/min; Gradiente: 12% de B a 34% de B en 9 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21,5 mg, 32% de rendimiento). NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 11.18 (br, 1H), 7.57-7.29 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.57-3.24 (m, 2H), 3.23-2.75 (m, 1H), 1.48-0,85 (m, 8H). MS: (ES, *m/z*): 347 [M+H]⁺. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.18 (br, 1H), 7.57-7.29 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.57-3.24 (m, 2H), 3.23-2.75 (m, 1H), 1.48-0.85 (m, 8H). MS: (ES, *m/z*): 347 [M+H]⁺.

Ejemplo 31 - Preparación de (R)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

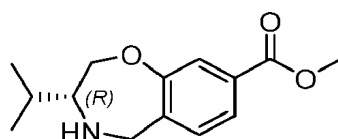


Paso 1: (R)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo



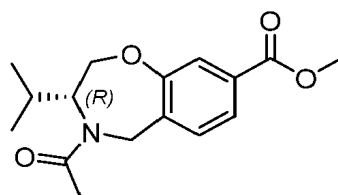
En un matraz de fondo redondo de 1 l, se colocó una solución de (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (23,33 g, 226,15 mmol, 2 equiv.) en MeCN (300 ml). Esto fue seguido de la adición de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (35 g, 113,65 mmol, 1 equiv.) en MeCN (200 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 15 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (300 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (22 g, 59% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 330 [M+H]⁺.

Paso-2: (R)-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



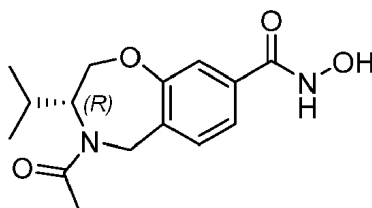
En un reactor de tanque a presión de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (R)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (13 g, 39,37 mmol, 1 equiv) en isopropanol (260 ml), K₂CO₃ (8,16 g, 59,13 mmol, 1,5 equiv) y CuI (2,25 g, 11,84 mmol, 0,3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 110° C en un baño de aceite y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (300 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 300 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,9 g, 50% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.66-7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30-7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.52-4.22 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 3H), 3.81-3.62 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 1H) 1.09-0.91 (m, 6H). MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

Paso-3: (R)-4-acetil-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 0,60 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (3 ml) y Et₃N (243 mg, 2,40 mmol, 4 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de cloruro de acetilo (52 mg, 0,66 mmol, 1,1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con H₂O (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (120 mg, 68% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 292 [M+H]⁺.

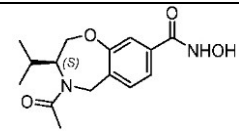
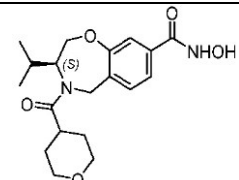
Paso 4: (R)-4-Acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



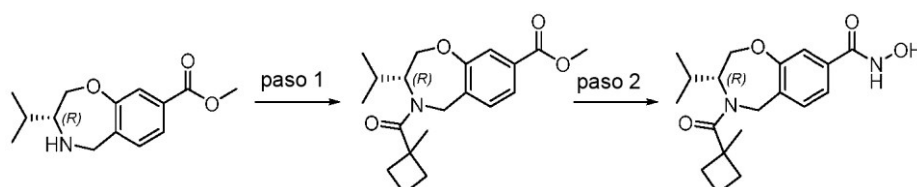
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-4-acetil-3-isopropil-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (120 mg, 0,41 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), seguido de la adición de NaOH ac. 1 N (0,82 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,82 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5% de B a 40% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (81 mg, 67% de rendimiento) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.14 (br, 1H), 7.37-7.19 (m, 3H), 4.95-4.90 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.3H), 4.80-4.75 (d, *J* = 15.0 Hz, 0.6H), 4.58- 4.47 (m, 1.4H), 4.36-4.22 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 0.7H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1-0.98 (m, 6H). MS: (ES, *m/z*): 293 [M+H]⁺.

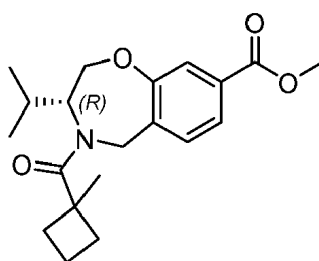
Tabla 17: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 31, usando (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 293 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 7.41-7.11 (m, 3H), 4.98-4.72 (m, 1H), 4.62-4.41 (m, 2H), 4.39-4.17 (m, 2H), 2.11-1.88 (m, 4H), 1.08-0.81 (m, 6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.17 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.43-7.17 (m, 3H), 4.92-4.77 (m, 2H), 4.57-4.55 (m, 0.6H), 4.38-4.28 (m, 2.4H), 4.08-4.01 (m, 0.4H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 0.6H), 2.95-2.92 (m, 0.4H), 2.76 (m, 0.6H), 2.01-1.72 (m, 1H), 1.70-1.23 (m, 3H), 1.02-0.81 (m, 6H), 0.71-0.68 (m, 1H)

Ejemplo 32 - Preparación de (R)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

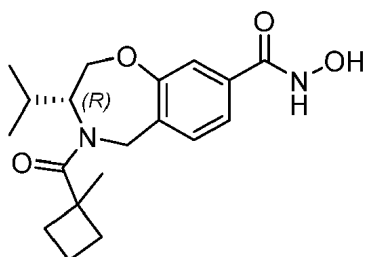


Paso 1: (R)-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,40 mmol, 1 equiv) en DMF (2 ml), HATU (184 mg, 0,48 mmol, 1,20 equiv), ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (46 mg, 0,40 mmol, 1 equiv) y DIEA (156 mg, 1,21 mmol, 3 equiv). La solución resultante se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 10 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (75 mg, 54% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 346 [M+H]⁺.

Paso 2: (R)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

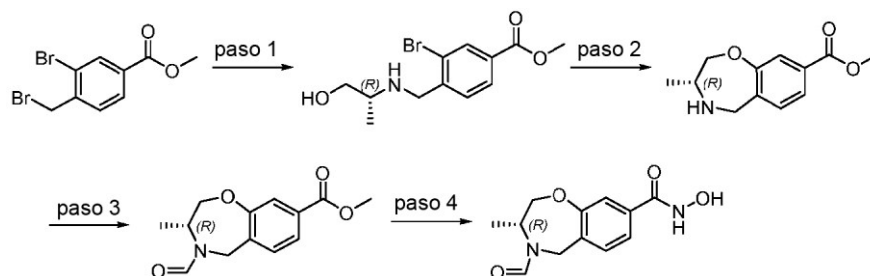


En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (R)-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (75 mg, 0,22 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), seguido de la adición de NH₂OH (50% en agua, 0,43 ml, 30 equiv) y NaOH ac. 1N (0,44 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; Caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5% de B a 70% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (45 mg, 60% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.39-10.80 (br, 1H), 7.40-7.09 (m, 3H), 4.80-4.63 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.98-1.60 (m, 5H), 1.57-1.43 (m, 1H), 1.39-1.21 (m, 3H), 1.08-0.72 (m, 6H). MS: (ES, m/z): 347 [M+H]⁺.

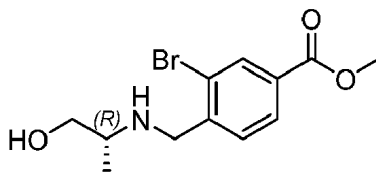
Tabla 18: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 32, usando (S)-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 347 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 7.39-7.19 (m, 3H), 4.75-4.71 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.01-1.59 (m, 5H), 1.59-1.42 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H), 0.99-0.89 (m, 3H), 0.87-0.72 (m, 3H)
	(ES, m/z): 378 [M+H] ⁺	11.13 (br, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 4.98-4.89 (m, 0.3H), 4.81-4.55 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 0.3H), 3.76-3.72 (m, 1.3H), 3.66-3.63 (m, 0.7H), 3.20-3.12 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 0.3H), 1.89-1.79 (m, 2.7H), 1.54-1.38 (m, 1H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.99-0.90 (m, 4H), 0.86-0.80 (m, 3H)

Ejemplo 33 - Preparación de (R)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



Paso 1: (R)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo



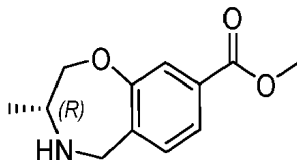
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó (R)-2-aminopropan-1-ol (3,64 g, 48,46 mmol, 1 equiv.), MeCN (120 ml), K₂CO₃ (10,05 g, 72,72 mmol, 1,5 equiv) y 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (15 g, 48,71 mmol, 1 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se

concentró al vacío y se diluyó con agua (200 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (6,5 g, 44% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 302 $[M+H]^+$.

5

Paso-2: (R)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

10



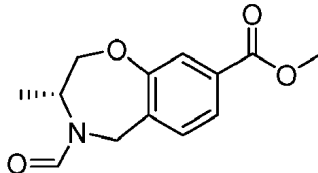
15

En un reactor de tanque a presión de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó (R)-3-bromo-4-(((1-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (4 g, 13,24 mmol, 1 equiv), isopropanol (80 ml), K_2CO_3 (2,67 g, 19,32 mmol, 1,5 equiv) y CuI (760 mg, 3,99 mmol, 0,3 equiv). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y se diluyó con agua (200 ml). La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,1 g, 72% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9.30-9.15 (br, 1H), 7.74-7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 3H), 3.85-3.79 (s, 3H), 3.77-3.75 (m, 2H), 1.23-1.22 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). MS: (ES, m/z): 222 $[M+H]^+$.

20

Paso 3: (R)-4-formil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

30



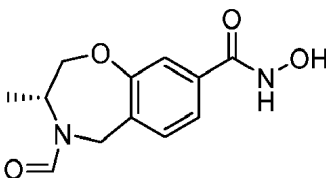
35

En un vial de 8 ml, se colocó (R)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (94 mg, 0,42 mmol, 1 equiv.) y formiato de etilo (2 ml, 1 equiv.). La solución resultante se agitó durante 20 h a 57° C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (100 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 250 $[M+H]^+$.

40

Paso 4: (R)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

45



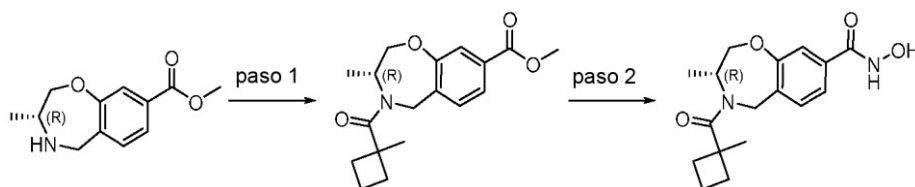
50

En un vial de 8 ml, se colocó (R)-4-formil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 2,5 ml). A esto se le añadió NaOH ac. 1 N (0,8 ml, 2 equiv) y NH_2OH (50% en H_2O , 0,8 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 5% de B a 24% de B en 6 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (66 mg, 45% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 11.14 (br, 1H), 8.15-8.13 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.68-4.43 (m, 2H), 4.39-4.11 (m, 3H), 1.23-1.09 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 251 $[M+H]^+$.

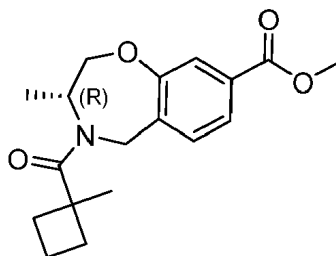
55

Ejemplo 34 - Preparación de (R)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

60

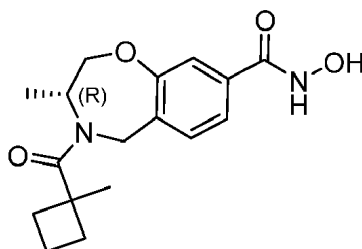


Paso-1: (R)-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



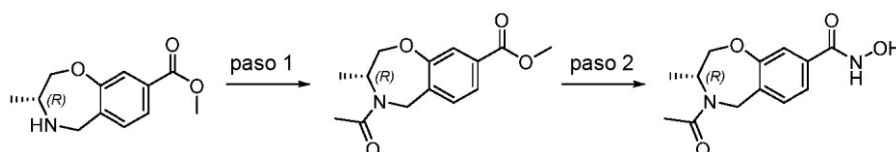
En un vial de 20 ml, se colocó una solución de (R)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv) en DMF (13 ml), ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (80 mg, 0,70 mmol, 1,2 equiv), HATU (150 mg, 0,39 mmol, 1,2 equiv) y DIEA (150 mg, 1,16 mmol, 3 equiv). La solución resultante se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (80 mg, 56% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 318 [M+H]⁺.

Paso-2: (R)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

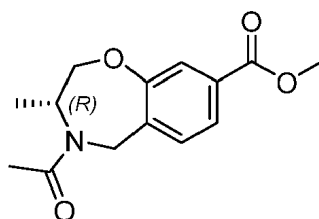


En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó una solución de (R)-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2,5 ml). Esto fue seguido de la adición de NaOH ac. 1 N (0,50 ml, 2 equiv.) y NH₂OH (50% en agua, 0,50 ml, 30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge XP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; Caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 12% de B a 47% de B en 12 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (41 mg, 51% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 4.85-4.68 (m, 1.5 H), 4.41-4.37 (m, 0.5H), 4.28-4.06 (m, 3H), 2.50-2.43 (m, 0.6 H), 2.32-2.25 (m, 1 H), 1.96-1.73 (m, 3H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.34 (s, 1.4 H), 1.27 (s, 1.5 H), 1.21-1.20 (m, 1.4 H), 1-0.99 (m, 1.5 H). MS: (ES, m/z): 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 35 - Preparación de (R)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

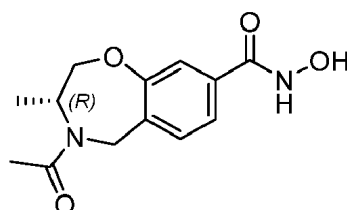


Paso-1: (R)-4-acetil-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



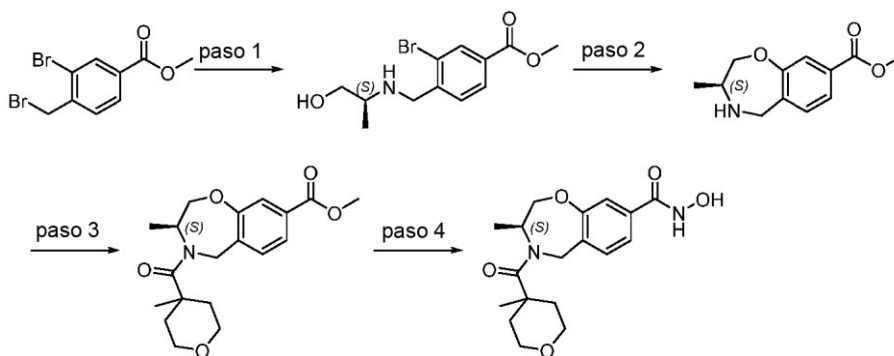
En un vial de 8 ml, se colocaron una solución de (R)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,24 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (2 ml) y Et₃N (96 mg, 0,95 mmol, 4 equiv), seguido de la adición de una solución de cloruro de acetilo (20 mg, 0,25 mmol, 1,1 equiv) en CH₂Cl₂ (1 ml) gota a gota a 0° C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (60 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 264 [M+H]⁺.

Paso-2: (R)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

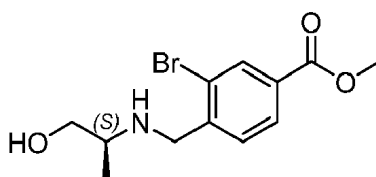


En un vial de 8 ml, se colocaron una solución de (R)-4-acetil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (60 mg, 0,23 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 1,5 ml), seguido de la adición de NaOH ac. 1N (0,45 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en agua, 0,44 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 4% de B a 18% de B en 6 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (12 mg, 20% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (br, 1H), 9 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 4H), 4.96-4.79 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 1H), 4.36-4.12 (m, 3H), 2.03 (s, 1H), 1.20 (s, 2H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 2H). MS: (ES, *m/z*): 265 [M+H]⁺.

Ejemplo 36 - Preparación de (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



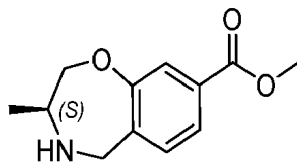
Paso 1: (S)-3-bromo-4-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (10 g, 32,47 mmol, 1 equiv) en THF (150 ml), (S)-2-aminopropan -1-ol (2,4 g, 31,95 mmol, 1 equiv) y K₂CO₃ (6,7 g, 1,5 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El

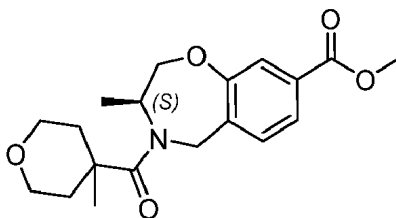
residuo se lavó con EtOAc/éter de pet.(1:10, 20 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5 g, 51% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 302 $[M+H]^+$.

Paso-2: (S) -3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



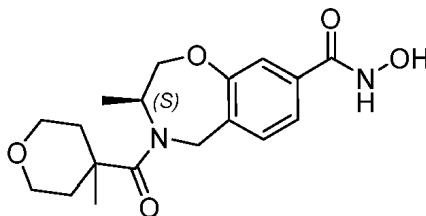
5 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (S)-3-bromo-4-(((1-hidroxipropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (3,2 g, 10,59 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (35 ml), K_2CO_3 (2,20 g, 15,92 mmol, 1,5 equiv) y CuI (610 mg, 3,20 mmol, 0,3 equiv). La solución resultante se agitó durante 19 h a $110^\circ C$ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (300 ml), y se lavó con H_2O (3 x 100 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1 g, 43% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 7.57-7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 5H), 3.37-3.21 (m, 2H), 3.17-3.10 (s, 1H), 1.05-0.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS: (ES, m/z): 222 $[M+H]^+$.

Paso-3: (S)-3-metil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



15 20 25 30 En un vial de 8 ml, se colocó (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) en DMF (2,0 ml), HATU (205 mg, 0,54 mmol, 1,2 equiv), ácido 4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (77,8 mg, 0,54 mmol, 1,2 equiv) y DIEA (174 mg, 1,35 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 2:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (52 mg, 33% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 348 $[M+H]^+$.

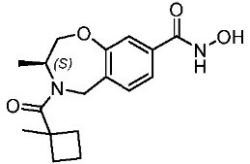
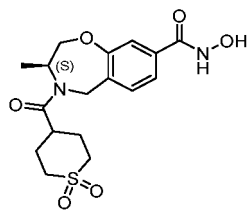
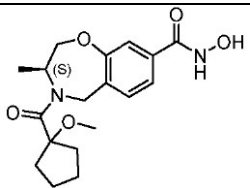
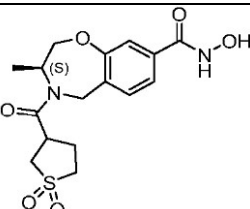
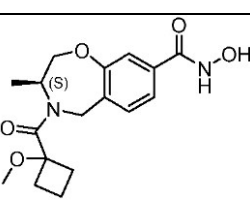
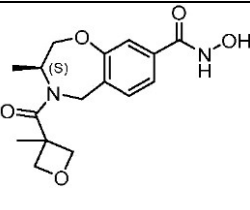
Paso-4: (S)-N-Hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



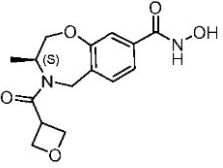
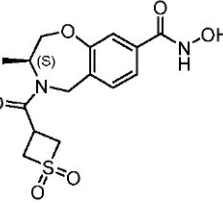
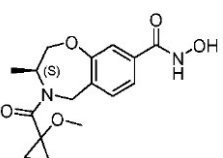
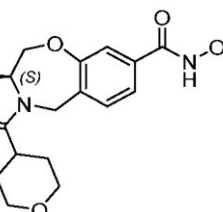
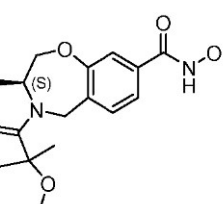
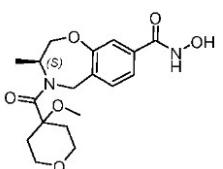
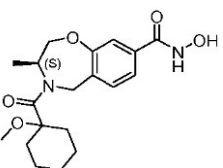
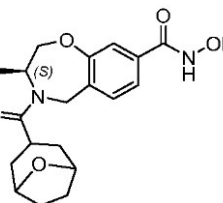
35 40 45 50 En un vial de 8 ml, se colocó (S)-3-metil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (52 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2,0 ml). Luego se añadieron simultáneamente $NaOH$ ac. 1N (0,3 ml, 2 equiv) y NH_2OH (50% en H_2O , 0,3 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 5% de B a 35% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (20,7 mg, 30% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 11.13 (s, 1H), 9.02-8.93 (br, 1H), 7.31-7.25 (s, 2H), 7.21-7.17 (s, 1H), 4.80-4.87 (m, 3H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 1.96-1.93 (d, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 1.210 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). MS: (ES, m/z): 349 $[M+H]^+$.

5

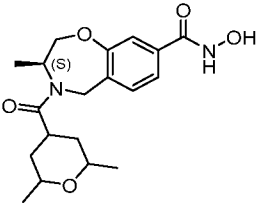
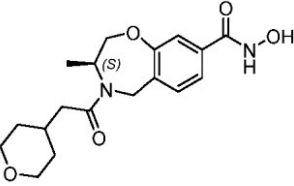
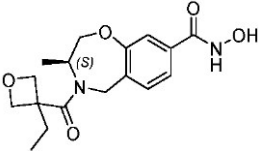
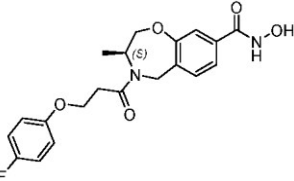
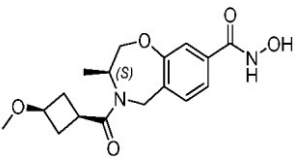
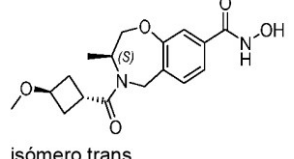
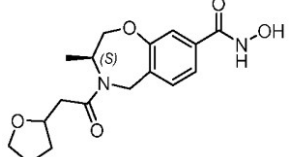
Tabla-19: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 36, con estas modificaciones: (1) En el Paso 3, el solvente puede ser DMF, DMA, o CH₂Cl₂; (2) En el Paso 3, la base puede ser DIEA o Et₃N; (3) En el Paso 4, la columna de HPLC preparativa puede ser Sunfire C18, 5 μm, 19 x 150 mm usando TFA, ácido fórmico o NH₄HCO₃ como aditivo para el Fase móvil A de agua; o la columna XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm usando TFA, ácido fórmico o NH₄HCO₃ como aditivo para la Fase móvil A de agua.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 or 400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 319 [M+H] ⁺	11.14 (s, 1H), 7.32-7.19 (m, 3H), 4.85-4.77 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.29-4.07 (m, 3H), 2.29-2.26 (d, <i>J</i> =9 Hz 1H), 1.96-1.90 (m, 4H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 3H), 1.34-1.27 (m, 2H), 1.01-0.98 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 383 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 9.50-8.47 (br, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.28-2.92 (m, 5H), 2.11-1.97 (m, 2.5H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.30-1.27 (m, 0.5H), 1.21-1.05 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.14 (br, 1H), 9.01 (br, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.14-4.93 (m, 1H), 4.85-4.49 (m, 2H), 4.27-4.10 (m, 2H), 3.02 (s, 1.4H), 2.61 (s, 1.6H), 2.11-1.78 (m, 3H), 1.69-1.39 (m, 5H), 1.21 (m, 1.4H), 1.05 (m, 1.6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 369 [M+H] ⁺	11.23-11.03 (m, 1H), 9.21-8.76 (br, 1H), 7.49-7.12 (m, 3H), 5.01-4.79 (m, 2H), 4.77-4.43 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 2H), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.39-2.01 (m, 1H), 1.89-1.52 (m, 1H), 1.29-1.01 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.85-4.67 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.16-11.14 (br, 1H), 9.29-8.71 (br, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.21-7.20 (m, 1H), 4.94-4.71 (m, 3H), 4.48-4.44 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 4.35-4.06 (m, 4H), 3.79-3.75 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 1H), 1.54-1.50 (d, <i>J</i> = 16.0 Hz, 3H), 1.20-1.05 (m, 3H)

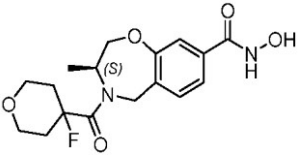
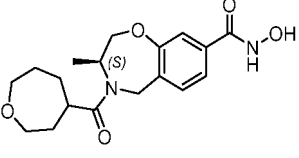
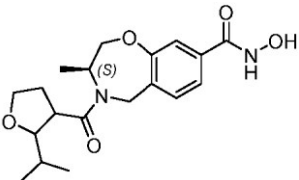
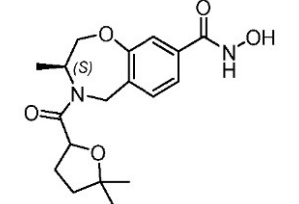
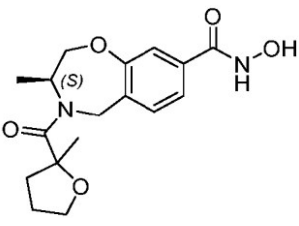
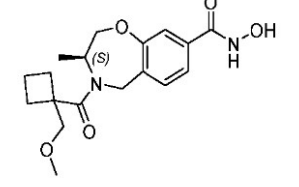
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 or 400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 307 [M+H] ⁺	11.21-10.95 (s, 1H), 9.31-8.65 (br, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (s, 1H), 4.98-4.81 (m, 2H), 4.78-4.61 (m, 2H), 4.58-4.34 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 3H), 4.11-3.85 (m, 2H), 1.19-1.01 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 355 [M+H] ⁺	11.23-10.98 (s, 1H), 9.39-8.63 (br, 1H), 7.52-7.26 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 4.98-4.73 (m, 1H), 4.62-4.29 (m, 4H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.77-3.63 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 1.31-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.13 (br, 1H), 8.97 (br, 1H), 7.39-7.10 (m, 3H), 5.03-4.51 (m, 3H), 4.32-4.10 (m, 2H), 3.18 (s, 1.8H), 2.69 (s, 1.2H), 1.34-0.96 (m, 5H), 0.85-0.60 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.02 (br, 1H), 9.37-8.41 (br, 1H), 7.42-7.15 (m, 3H), 4.92-4.70 (m, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1.5H), 3.15-3.09 (m, 0.5H), 2.87-2.77 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.21-1.19 (m, 1H), 1.04-1.03 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 323 [M+H] ⁺	11.31-10.88 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.27-7.12 (m, 2H), 5.35-5.09 (m, 1H), 4.92-4.45 (m, 2H), 4.28-4.09 (m, 2H), 3.21-2.98 (m, 1H), 2.87-2.67 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.25-1.19 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 365 [M+H] ⁺	11.15-11.21 (d, 2H), 9.05 (br, 1H), 7.34-7.17 (m, 3H), 5.36-5.22 (m, 1H), 4.87-4.49 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 4H), 2.68-2.50 (m, 3H), 1.93-1.56 (m, 4H), 1.23-1.06 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.15 (m, 1H), 8.96 (br, 1H), 7.37-7.14 (m, 3H), 5.42-5.21 (m, 1H), 4.84-4.45 (m, 2H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.06 (s, 1.4H), 2.67 (s, 1.6H), 1.99-1.58 (m, 3H), 1.57-1.29 (m, 6H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.4H), 1.22-1.11 (m, 1H), 1.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1.6H)
	(ES, <i>m/z</i>): 361 [M+H] ⁺	11.16 (br, 1H), 7.43-7.15 (m, 3H), 4.91-4.71 (m, 2H), 4.47-4.43 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 4.07-4.06 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.49-1.34 (m, 3H), 1.21-1.19 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 1.03-1.02 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 0.56-0.55 (m, 1H)

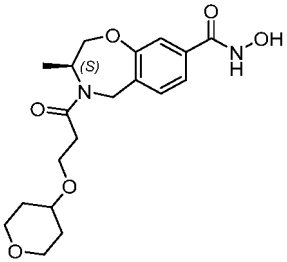
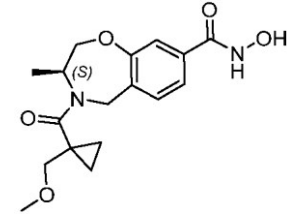
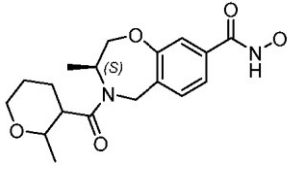
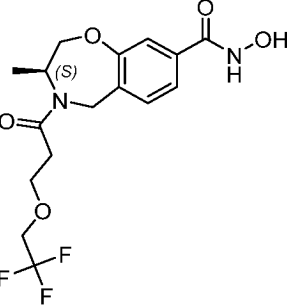
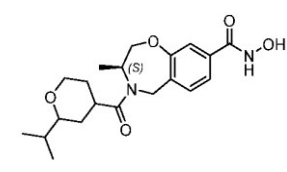
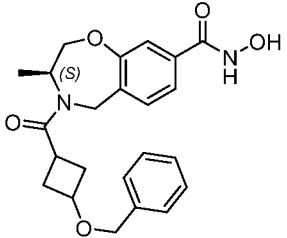
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 or 400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.15 (br, 1H), 7.39-7.16 (m, 3H), 4.92-4.86 (m, 1.5H), 4.72-4.67 (m, 0.6H), 4.48-4.44 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.65-3.64 (m, 1H), 3.51-3.48 (m, 1H), 2.98-2.79 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 2H), 1.20-1.18 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 6H), 0.98-0.95 (m, 1H), 0.88-0.83 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.12 (br, 1H), 7.35-7.15 (m, 3H), 4.95-4.83 (m, 2H), 4.61-4.56 (d, <i>J</i> = 8.70 Hz, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.99-1.70 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.04-1.1.02 (d, <i>J</i> = 3.30 Hz, 2H), 0.85-0.80 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.20-10.00 (br, 1H), 9.50-8.45 (br, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 4.93-4.77 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.48-4.08 (m, 5H), 3.81-3.31 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H), 0.77-0.66 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 389 [M+H] ⁺	11.25 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 2H), 6.92-6.79 (m, 2H), 4.99-4.85 (m, 2H), 4.67-4.61 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.54-4.48 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 1H), 4.31-4.05 (m, 4H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.22-11.05 (m, 3H)
 <p>isómero cis</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1.5H), 7.24-7.22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 0.5H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.89-4.78 (m, 1.5H), 4.46-4.42 (d, <i>J</i> = 16.4 Hz, 1H), 4.26-4.13 (m, 2.4H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.07-3.03 (d, <i>J</i> = 15.2 Hz, 3H), 2.91-2.82 (m, 0.5H), 2.73-2.65 (m, 0.6H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1.5H), 1.80-1.72 (m, 0.5H), 1.68-1.61 (m, 0.6H), 1.15-1.01 (m, 3H)
 <p>isómero trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.93-4.81 (m, 2H), 4.49-4.13 (m, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.27 (s, 0.5H), 3.13-3.04 (m, 3.5H), 2.49-1.76 (m, 4H), 1.15-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.12 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.91-4.35 (m, 3H), 4.33-3.95 (m, 3H), 3.75-3.42 (m, 2H), 2.74-2.56 (m, 1H), 2.49-2.18 (m, 1H), 2.07-1.64 (m, 3H), 1.47-1.45 (m, 1H), 1.18-1.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 1.05-1.03 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H)

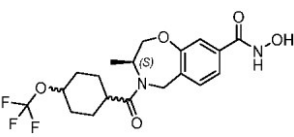
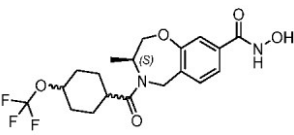
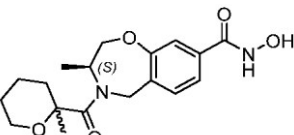
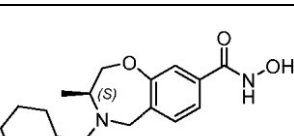
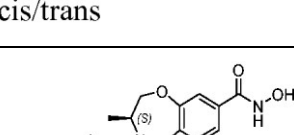
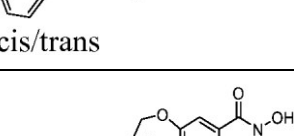
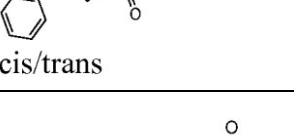
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 or 400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 353 [M+H] ⁺	11.12 (br, 1H), 9.00 (br, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.74-4.59 (m, 2H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.75-3.42 (m, 4H), 2.18-1.82 (m, 3H), 1.73-1.42 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.15 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.40-7.22 (m, 2H), 7.19-7.15 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.92-4.50 (m, 2H), 4.44-4.16 (m, 3H), 3.71-3.43 (m, 4H), 2.80-2.75 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 1.80-1.61 (m, 4H), 1.46-1.22 (m, 2H), 1.20-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.45-7.15 (m, 3H), 4.98-4.81 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.87-3.50 (m, 3H), 3.14-3.03 (m, 0.5H), 2.92-2.86 (m, 0.1H), 2.67-2.61 (m, 0.4H), 2.42-2.32 (m, 0.4H), 2.23-2.12 (m, 0.3H), 1.90-1.83 (m, 0.2H), 1.79-1.52 (m, 1.2H), 1.47-1.38 (m, 0.3H), 1.25-1.18 (m, 1.8H), 1.05-1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 0.91-0.88 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1.6H), 0.82-0.78 (m, 2H), 0.65-0.63 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 0.6H), 0.51-0.49 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 0.25-0.23 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	7.33-7.24 (m, 3H), 5.00-4.92 (m, 2H), 4.86-4.68 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 2.29-1.71 (m, 4H), 1.37-1.26 (m, 4.7H), 1.23 (s, 0.5H), 1.19-1.12 (m, 3H), 0.89 (s, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.59-5.54 (d, <i>J</i> = 20.0 Hz, 0.3H), 5.09-4.85 (m, 0.7H), 4.84-4.74 (m, 0.8H), 4.72-4.68 (m, 0.7H), 4.53-4.43 (m, 0.5H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 0.8H), 3.45-3.35 (m, 0.2H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 0.5H), 1.57-1.46 (m, 0.5H), 1.44-1.30 (m, 2.5H), 1.29-1.18 (m, 1.5H), 1.15-0.97 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.15 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.84-4.09 (m, 5H), 3.63-3.34 (m, 2H), 3.21-3.14 (m, 3H), 2.42-1.78 (m, 5H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.25-0.99 (m, 3H)

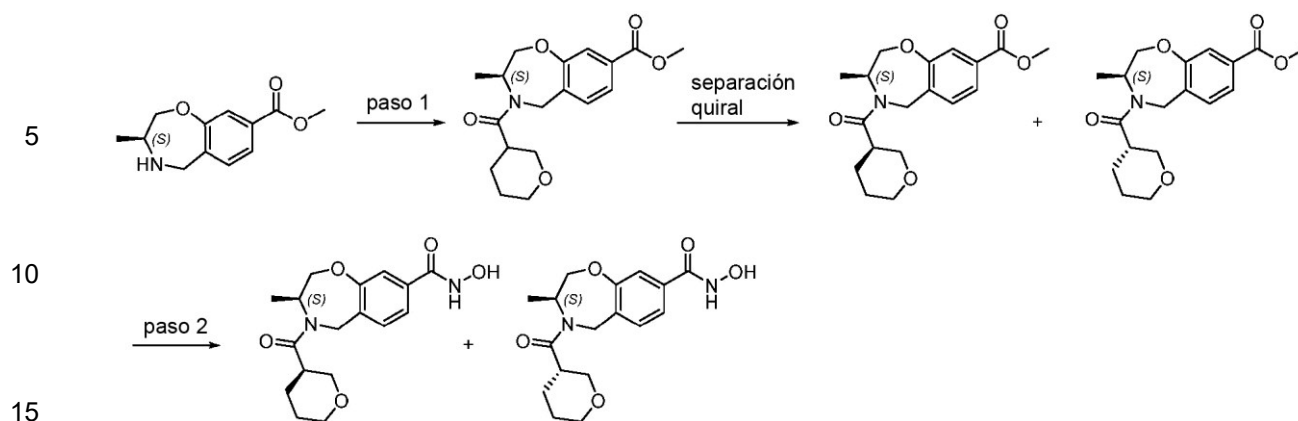
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 or 400 MHz. DMSO-d₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 379 [M+H] ⁺	11.10 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.89-4.44 (m, 3H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 2.80-2.10 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.23-1.02 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.33-7.19 (d, <i>J</i> = 52.8 Hz, 3H), 5.02-4.39 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.60-3.49 (d, <i>J</i> = 44 Hz, 1H), 3.18-3.01 (d, <i>J</i> = 68 Hz, 4H), 1.27-1.02 (m, 3H), 0.93-0.61 (m, 4H)
	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 7.37-7.16 (m, 3H), 5.83 (br, 1H), 4.95-4.78 (m, 2H), 4.71-4.39 (m, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.97-3.75 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.75-2.51 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H), 1.21-1.01 (m, 5H), 0.79-0.77 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 0.56-0.54 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 377 [M+H] ⁺	10.70 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.31-7.16 (m, 3H), 4.96-4.32 (m, 3H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 2.90-2.12 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 377 [M+H] ⁺	10.97 (s, 0.3H), 9.02 (s, 0.4H), 7.34-7.16 (m, 3H), 4.91-4.69 (m, 2H), 4.68-4.35 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 4.00-3.40 (m, 2H), 3.28-2.96 (m, 1H), 2.94-2.69 (m, 1H), 1.82-1.42 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 2H), 1.17-1.02 (m, 2H), 0.87-0.78 (m, 4H), 0.77-0.64 (m, 2H), 0.55-0.35 (m, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 411 [M+H] ⁺	10.88 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.37-7.23 (m, 7H), 7.17 (m, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.15-2.79 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 2H), 1.98-1.70 (m, 2H), 1.16-1.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 1.04-1.02 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2

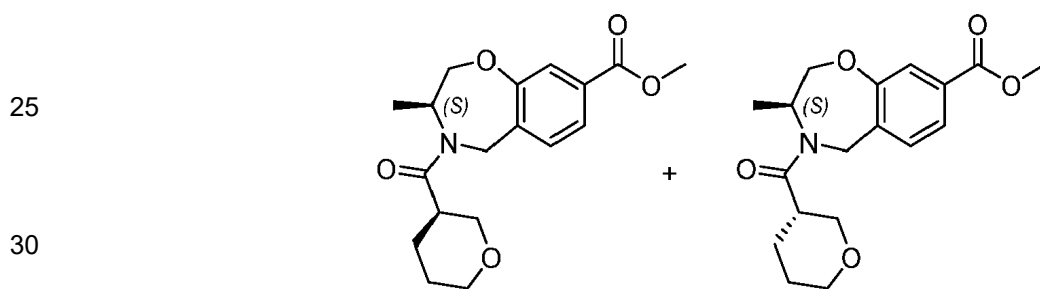
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (300 or 400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 417 [M+H] ⁺	7.39-7.26 (m, 3H), 5.06-4.92 (m, 2H), 4.76-4.59 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.78- 2.22 (m, 2H), 2.18-1.43 (m, 5H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.19-0.99 (m, 2H)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 417 [M+H] ⁺	7.38-7.26 (m, 3H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.29-4.19 (m, 3H), 2.78-2.54 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.32-7.16 (m, 3H), 5.18-5.12 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.78-4.50 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 2.73-2.15 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.37-1.33 (m, 4H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.14-11.10 (br s, 1H), 9.03-9.01 (br s, 1H), 7.32-7.14 (m, 3H), 5.75-5.69 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.98-4.88 (m, 2H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.87-3.65 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.25-1.23 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.19-1.17 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.95 (s, 2H)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 397 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.40-7.16 (m, 5H), 6.93-6.77 (m, 3H), 4.92-4.86 (d, 1H), 4.86-4.19 (m, 5H), 3.11-1.9 (m, 5H), 1.19-1.03 (m, 3H)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 397 [M+H] ⁺	11.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.36-7.21 (m, 4H), 7.17 (s, 1H), 6.91-6.87 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.76-6.72 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 4.94-4.85 (m, 1.5H), 4.64-4.61 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 3.28-2.00 (m, 5H), 1.15-1.04 (m, 3H)
 <p>cis/trans</p>	(ES, <i>m/z</i>): 367 [M+H] ⁺	13.13 (br s, 3H), 8.37 (br s, 2H), 7.24-7.45 (m, 7H), 7.16-7.24 (m, 2H), 6.51 (br d, <i>J</i> = 16.7 Hz, 2H), 5.69 (br dd, <i>J</i> = 10.0, 5.3 Hz, 2H), 4.92-5.29 (m, 4H), 4.66-4.92 (m, 2H), 4.18-4.53 (m, 4H), 4.08 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 1.10-1.35 (m, 4H)

Ejemplo 37 - Preparación de (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida y (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



20 **Paso-1:** (S)-3-metil-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo y (S)-3-metil-4-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

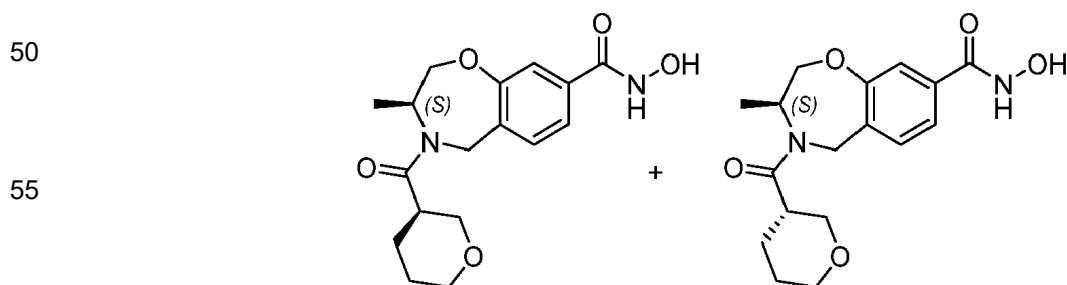


35 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de ácido tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (106 mg, 0,81 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml), HATU (371 mg, 0,98 mmol, 1,2 equiv), (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (180 mg, 0,81 mmol, 1 equiv) y DIEA (315 mg, 2,44 mmol, 3 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1). La mezcla del producto se separó por HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak IB, 5 μm, 2 x 25 cm; Fase móvil A: hexanos; Fase móvil B: EtOH; Gradiente: 40% de B durante 22 minutos; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar los compuestos del título como sólidos blanquecinos (primer isómero en eluir: 60 mg, 22% de rendimiento; segundo isómero en eluir: 86 mg, 32% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 334 [M+H]⁺.

40

45

45 **Paso-2:** (S)-N-Hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida y (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

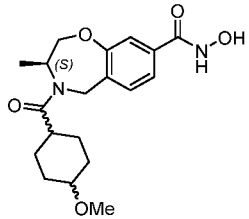
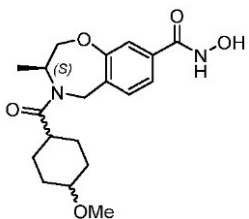
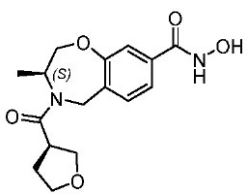
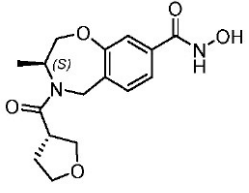


60 En viales de 8 ml, se colocaron cada uno de los isómeros separados del Paso 1 (60 mg, 0,18 mmol; y 86 mg, 0,26 mmol; 1 equiv.) en THF/MeOH (4;1, 2 ml). Luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. IN (2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los productos brutos se purificaron mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; Gradiente: 5% de B a 40% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar los compuestos del título como sólidos blanquecinos. El producto de la

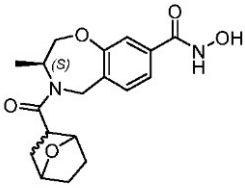
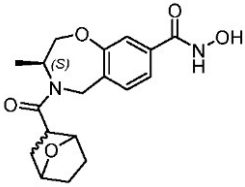
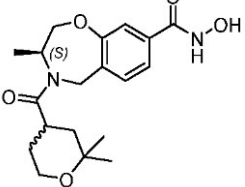
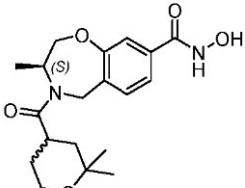
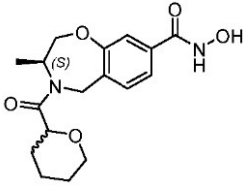
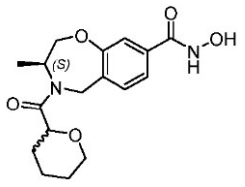
65

reacción con el primer isómero en eluir del Paso 1: (30,3 mg, 50% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.16 (br s, 1H), 7.50-7.10 (m, 3H), 4.96-4.72 (m, 2H), 4.56-4.41 (m, 1H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 1H), 1.90-1.52 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 1H), 1.13-0.95 (m, 2H). MS: (ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$. El producto de la reacción con el segundo isómero en eluir del Paso 1: (31,3 mg, 36% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.17 (br s, 1H), 7.46-7.13 (m, 3H), 4.96-4.84 (m, 1H), 4.85-4.76 (m, 0.5H), 4.71-4.65 (m, 0.5H), 4.51-4.44 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 3.85-3.71 (m, 1.5H), 3.42-3.35 (m, 0.5H), 3.30-3.07 (m, 2H), 2.87-2.65 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 1H), 1.70-1.34 (m, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 1.4H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 1.6H). MS: (ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

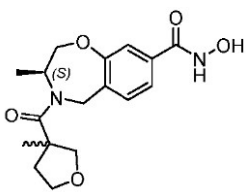
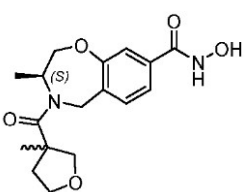
Tabla 20: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 37, con estas modificaciones: (1) En el Paso 1, el solvente de la reacción puede ser DMF o CH_2Cl_2 ; (2) En el Paso 1, la separación quiral puede realizarse mediante HPLC preparativa usando la columna Chiralpak IB, 5 μm , 2 x 25 cm o la columna Chiralpak IC, 5 μm , 2 x 25 cm; por SFC preparativa usando la columna Chiralpak AS-H, 5 μm , 5x25 cm; Fase móvil: 50% de CO_2 , 50% de MeOH; Detector, UV 220 nm; o por TLC preparativa de gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1); (3) En el Paso 2, la columna de HPLC preparativa puede ser XBridge RP C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm usando ácido fórmico como aditivo para la Fase móvil A de agua; o la columna Sunfire C18, 5 μm , 19 x 150 mm usando NH_4HCO_3 como el aditivo para la Fase móvil A de agua.

Estructura	M+H Encontrado	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm)
 cis/trans	(ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.14 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.47-7.11 (m, 3H), 4.94-4.62 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 1H), 4.33-4.10 (m, 2H), 3.22-3.19 (d, 3H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.84-1.60 (m, 2H), 1.55-1.30 (m, 1H), 1.30-1.07 (m, 4H), 1.06-0.81 (m, 3H)
 cis/trans	(ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.13 (br, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.45-7.12 (m, 3H), 4.95-4.61 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 1H), 4.35-4.11 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.16-3.15 (d, 3H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.92-1.55 (m, 3H), 1.53-1.25 (m, 4H), 1.19 (m, 1.5 H), 1.18-1.10 (m, 0.5H), 1.03 (m, 1.5H), 0.75-0.62 (m, 0.5H)
	(ES, m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.18 (br s, 1H), 7.49-7.14 (m, 3H), 4.95-4.82 (m, 1.5H), 4.74-4.41 (m, 1.5H), 4.35-4.13 (m, 2H), 4.06-3.89 (m, 1H), 3.78-3.18 (m, 4H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.67-1.45 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 3H)
	(ES, m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.12 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.38-7.22 (m, 2H), 7.16-7.15 (m, 1H), 4.92-4.71 (m, 1.5H), 4.66-4.50 (m, 0.5H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 0.5H), 3.74-3.73 (m, 0.5H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.34-3.31 (m, 1H), 3.20-3.19 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 0.5H), 1.75-1.70 (m, 0.5H), 1.17-1.02 (m, 3H)

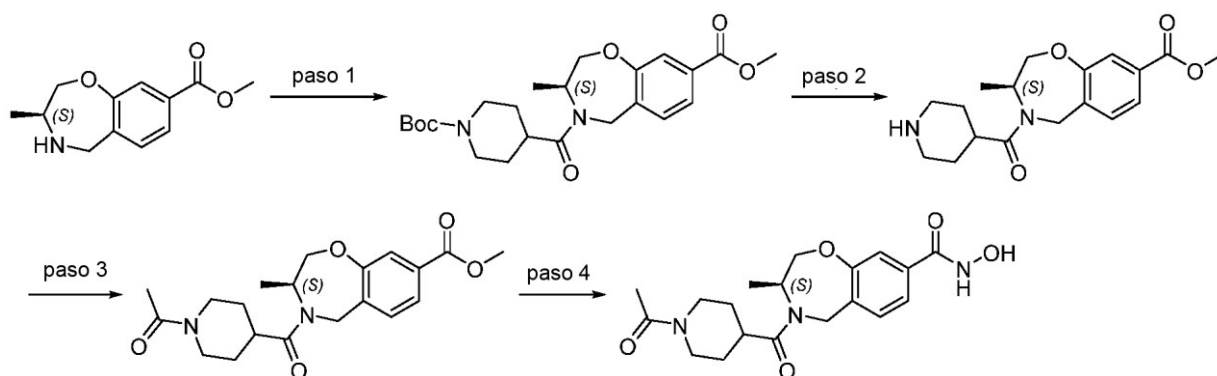
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 347 [M+H] ⁺	10.90 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 7.36-7.16 (m, 3H), 4.91-4.17 (m, 7H), 2.85-2.82 (m, 1H), 1.70-1.39 (m, 6H), 1.22-1.04 (m, 3H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 347 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.48-7.17 (m, 3H), 4.96-4.90 (m, 2H), 4.72-4.66 (m, 2H), 4.51-4.16 (m, 2H), 3.84-2.70 (m, 2H), 2.00-1.79 (m, 1H), 1.52-1.03 (m, 8H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.11 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.40-7.25 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.92-4.49 (m, 3H), 4.32-4.15 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.32-1.78 (m, 3.5H), 1.12-1.03 (m, 4H), 0.96 (s, 2H), 0.88 (s, 0.5H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 7.16-1.15 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.94-4.58 (m, 2H), 4.50-4.16 (m, 3H), 3.63-3.62 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.13-2.73 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 1.5H), 1.21-1.17 (m, 5H), 1.13 (s, 2H), 1.04-0.82 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 0.5H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.93-3.78 (m, 7H), 3.52-3.45 (m, 1H), 1.74-1.38 (m, 5.5H), 1.38-1.02 (m, 3.5H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 3H), 4.93-4.12 (m, 6H), 3.82-3.78 (m, 0.5H), 3.52-3.24 (m, 1.5H), 1.74-1.20 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 3H)

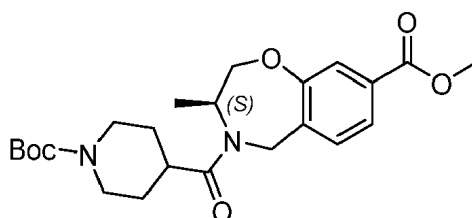
(continuación)

	Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
5	 isómero (R)/(S)	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.07-11.12 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42-7.18 (m, 3H), 4.94-4.43 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.12-3.67 (m, 4H), 2.28-2.21 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 6H)
10			
15	 isómero (R)/(S)	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.16-7.40 (m, 3H), 4.90-4.43 (m, 3H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.57-3.48 (m, 2H), 2.48-2.26 (m, 0.5H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.83-1.60 (m, 0.5H), 0.89-1.32 (m, 6H)
20			

Ejemplo 38 - Preparación de (S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

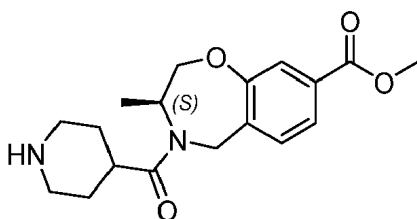


Paso-1: (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



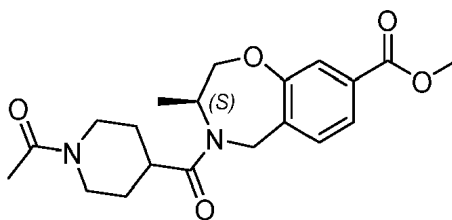
En un vial de 8 ml, se colocó ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (311 mg, 1,36 mmol, 1,2 equiv.). Luego se añadieron HATU (516 mg, 1,6 mmol, 1,2 equiv), (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (250 mg, 1,13 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,5 ml) y DIEA (438 mg, 3,39 mmol, 3 equiv.) con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H₂O (3 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (400 mg, 82% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 433 [M+H]⁺.

Paso-2: (S)-3-metil-4-(piperidina-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



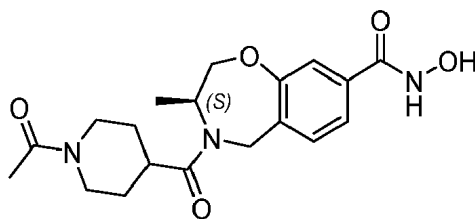
En un vial de 8 ml, se colocó (S)-4-(1-(terc-butoxicarbonyl)piperidina-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (400 mg, 0,92 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1,5 ml). Esto fue seguido de la adición de TFA (1,5 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O (30 ml) y el pH se ajustó a 9 con HCl ac. IN. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
5
secuencialmente con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (290 mg, 94% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 333 [M+H]⁺.

Paso-3: (S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



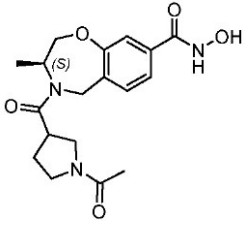
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-3-metil-4-(piperidina-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (2 ml). A esto se añadió Et₃N (121 mg, 1,20 mmol, 4 equiv) y una solución de cloruro de acetilo (26 mg, 0,33 mmol, 1,1 equiv) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con H₂O (3 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (100 mg, 89% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 375 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



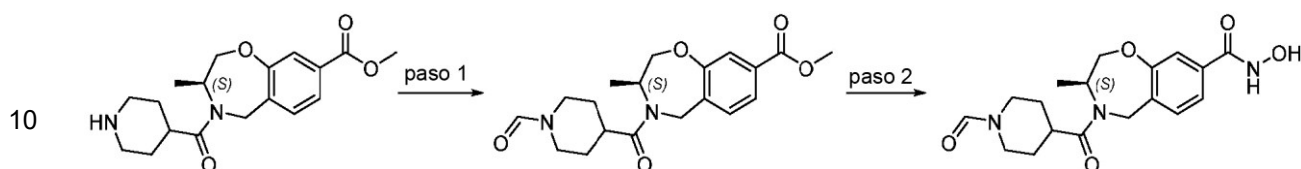
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. IN (0,53 ml, 2 equiv.) y NH₂OH ac. (50% en H₂O, 0,53 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 5% de B a 40% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (36,7 mg, 28% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.18-8.62 (m, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.92-4.76 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.34-4.14 (m, 3H), 3.82-3.61 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.60-2.57 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 3H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 1H), 1.24-1.03 (m, 3H), 0.92 (m, 1H). MS: (ES, *m/z*): 376 [M+H]⁺.

Tabla 21: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 38.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 362 [M+H] ⁺	11.16 (brs, 1H), 9.32-8.55 (brs, 1H), 7.41-7.17 (m, 3H), 4.92-4.73 (m, 2H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 3H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.69-1.47 (m, 1H), 1.23-1.04 (m, 3H)

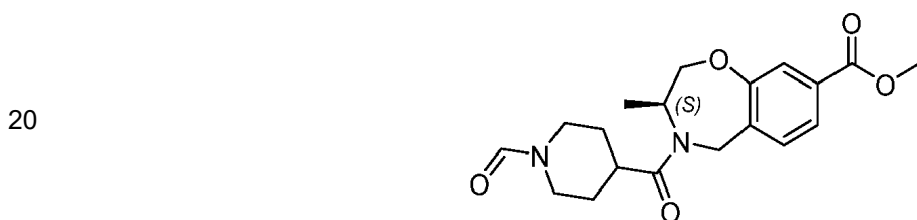
Ejemplo 39 - Preparación de (S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

5



Paso-1: (S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

15



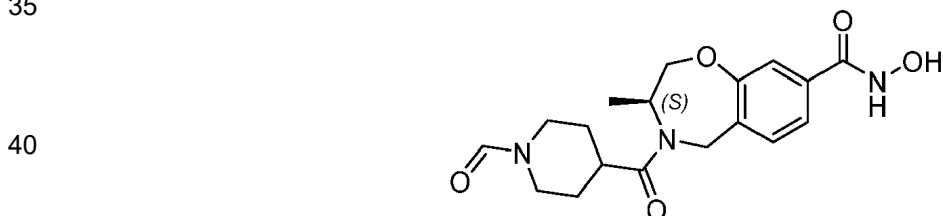
25

25 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó (S)-3-metil-4-(piperidina-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (170 mg, 0,51 mmol, 1 equiv.) en formiato de etilo (10 ml). La solución resultante se agitó durante 20 h a 60° C en un baño de aceite, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂, 1:20) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (79 mg, 43% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 361 [M+H]⁺.

30

Paso 2: (S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

35

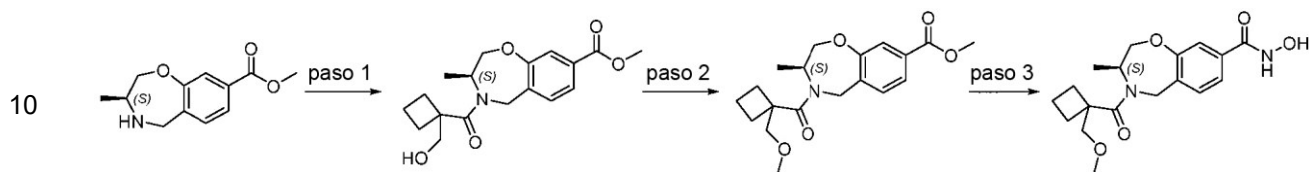


45

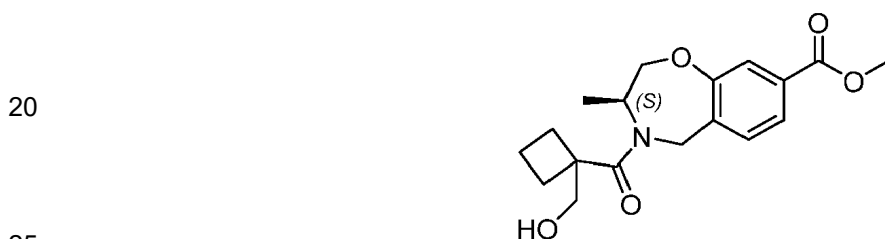
45 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (79 mg, 0,22 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), luego se añadieron simultáneamente NH₂OH ac. (50% en H₂O, 0,43 ml, 30 equiv) y NaOH 1N ac. (0,44 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 5% de B a 23% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa claro (11,2 mg, 14% de rendimiento ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 7.94-7.88 (m, 1H), 7.44-7.16 (m, 3H), 4.93-4.71 (m, 2H), 4.50-4.46 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 3H), 3.75-3.54 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 4H). MS: (ES, *m/z*): 362 [M+H]⁺.

50

5 **Ejemplo 40 - Preparación de (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



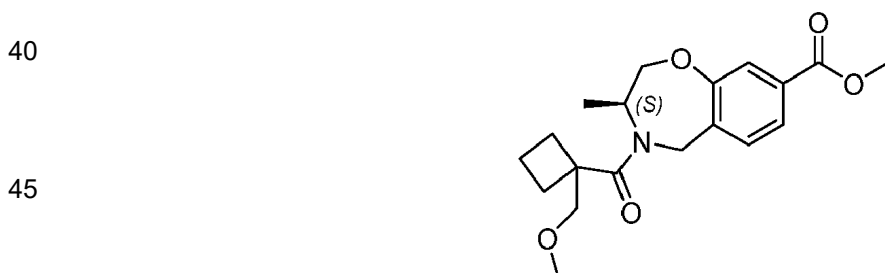
15 **Paso-1: (S)-4-(1-(hidroximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



30 En un vial de 10 ml, se colocaron una solución de ácido 3-(hidroximetil)oxetano-3-carboxílico (36 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) en DMF (2 ml), HATU (155 mg, 0,41 mmol, 1,50 equiv.), (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (60 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.) y DIEA (175 mg, 1,35 mmol, 5 equiv.) a 0° C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (5 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (50 mg, 55% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 336 [M+H]⁺.

35

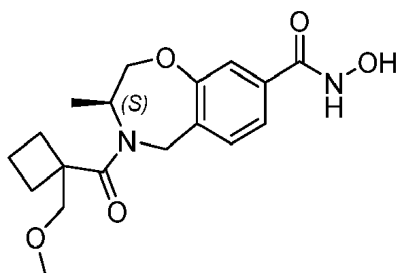
40 **Paso-2: (S)-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



55 En un vial de 10 ml, se colocó una solución de (S)-4-(1-(hidroximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (40 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml). Esto fue seguido de la adición de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 7 mg, 0,17 mmol, 1,5 equiv.) en porciones a 0° C. A esto se añadió yodometano (27 mg, 0,19 mmol, 1,6 equiv.) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de NH₄Cl ac. (2 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con H₂O (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (25 mg, 60% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 350 [M+H]⁺.

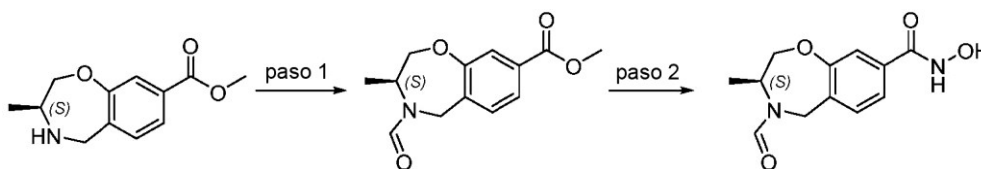
60

Paso-3: (S)-N-Hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

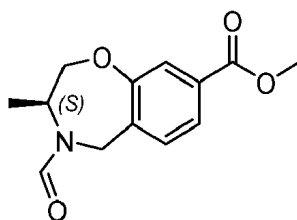


En un vial de 10 ml, se colocó una solución de (S)-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (25 mg, 0,07 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml), se añadieron simultáneamente NaOH ac. IN (0,14 ml, 2 equiv.) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,14 ml, 30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 8% de B a 60% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (7,8 mg, 31% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.86 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.49-4.32 (m, 3H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.95-3.71 (m, 2H), 3.66-3.48 (m, 1H), 3.26 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 1.5H). MS: (ES, m/z): 351 [M+H]⁺.

Ejemplo 41 - Preparación de (S)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

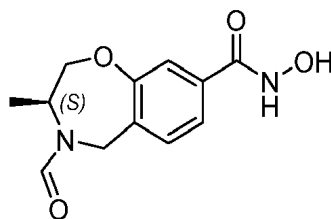


Paso 1: (S)-4-formil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un vial de 8 ml, se colocó (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) y formiato de etilo (2,5 ml, 1 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a 57° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro, que se usó sin purificación. MS: (ES, m/z): 250 [M+H]⁺.

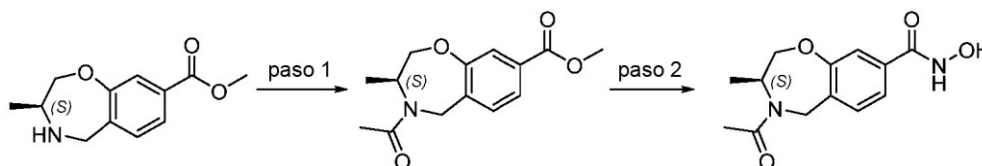
Paso 2: (S)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



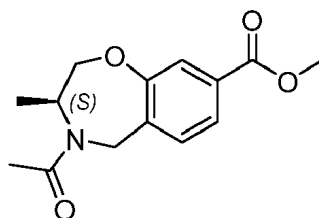
En un vial de 8 ml, se colocó (S)-4-formil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2,5 ml). A esto se añadió NaOH ac. IN (0,8 ml, 2 equiv.) y NH₂OH (50% en H₂O, 0,8 ml, 30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge XP C18, 5 µm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 0,7 ml/min; gradiente: 5% de B a 46% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (50,6 mg, 35% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.15-8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m,

3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.69-4.10 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 251 [M+H]⁺.

Ejemplo 42 - Preparación de (S)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

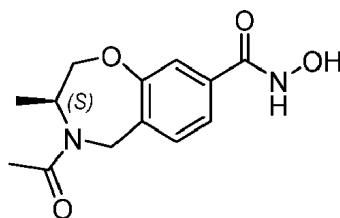


Paso 1: (S)-4-acetil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



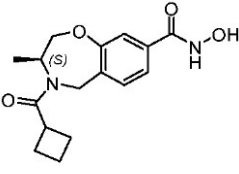
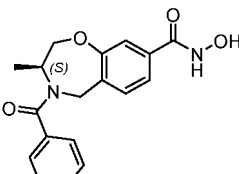
25 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (80 mg, 0,36 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (2 ml) y Et₃N (110 mg, 1,09 mmol, 3 equiv). Esto fue seguido de la adición de cloruro de acetilo (31 mg, 0,39 mmol, 1,1 equiv.) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (90 mg), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 264 [M+H]⁺.

Paso-2: (S)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

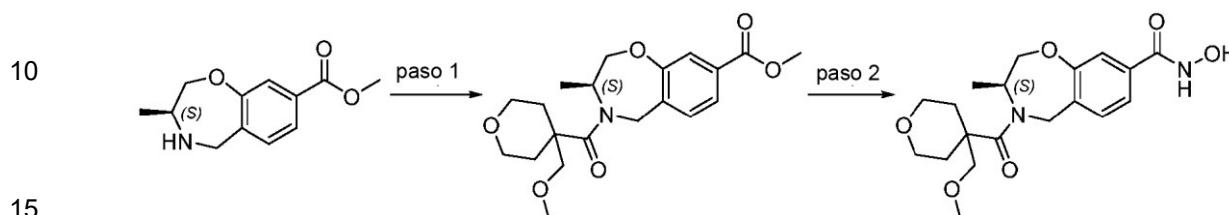


45 En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-4-acetil-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (90 mg, 0,34 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2 ml). Luego se añadieron simultáneamente NaOH ac. IN (0,68 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en agua, 0,67 ml, 30 equiv). La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 4% de B a 18% de B en 6 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (12,3 mg, 10% de rendimiento)¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.15-8.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 4.91-4.79 (q, 1H), 4.69-4.10 (m, 4H), 1.23-1.09 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 265 [M+H]⁺.

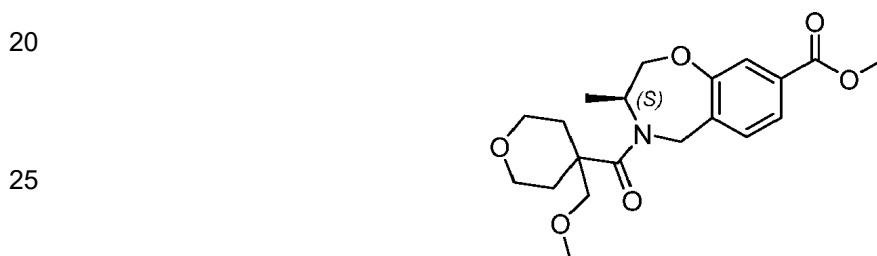
Tabla 22: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 42.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 305 [M+H] ⁺	11.11 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.46-4.17 (m, 3H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.18-1.70 (m, 6H), 1.15-1.01 (m, 3H)
	(ES, <i>m/z</i>): 327 [M+H] ⁺	11.17-11.16 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 7.45-7.22 (m, 7H), 7.05-7.04 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 5.02-4.63 (m, 2H), 4.31-4.29 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 1.20-1.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)

5 **Ejemplo 43 - Preparación de (S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

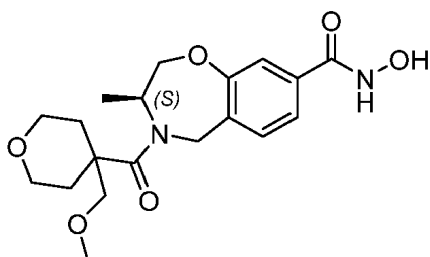


Paso 1: **(S)-4-(1-(metoximetil)ciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido 4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxílico (100 mg, 0,57 mmol, 1,3 equiv) en CH₂Cl₂ (5 ml) y DMF cat. (1 gota). Esto fue seguido de la adición de cloruro de oxalilo (110 mg, 0,87 mmol, 1,9 equiv.) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (2 ml) para formar la Solución A. En otro vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,45 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (4 ml) y Et₃N (136 mg, 1,34 mmol, 3 equiv). Esto fue seguido de la adición gota a gota de la Solución A con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con H₂O (2 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color marrón claro (160 mg, 94% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 378 [M+H]⁺.

40 Paso 2: **(S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



En un vial de 8 ml, se colocó una solución de (S)-4-(1-(metoximetil)ciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,26 mmol, 1 equiv.) en THF/MeOH (4:1, 2,5 ml). Luego se añadieron simultáneamente NH₂OH (50% en H₂O, 0,5 ml, 30 equiv) y NaOH ac. IN (0,53 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Gemini-NX C18 110Å, empaquetada con AXIA, 5 μm, 21,2 x 150 mm; fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5% de B a 52% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (8,8 mg, 9% de rendimiento ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.13 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.89-4.76 (m, 2H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.59-3.44 (m, 4H), 3.42-3.23 (m, 2H), 3.19-3.02 (m, 3H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.08-1.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H). MS: (ES, *m/z*): 379 [M+H]⁺.

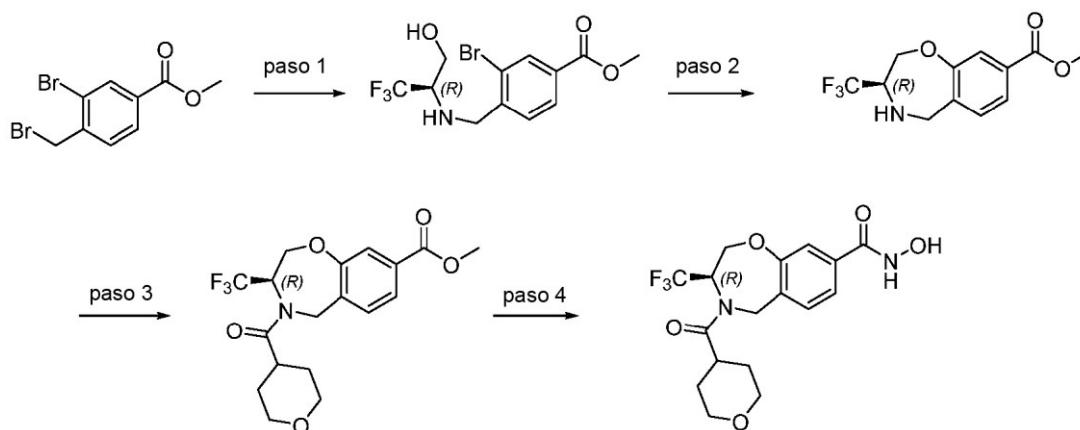
5

10

Tabla 23: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 43, con estas modificaciones: En el Paso 2, la columna de HPLC preparativa puede ser XBridge RP C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm o la columna Sunfire C18, 5 μm, 19 x 150 mm, usando fórmico como aditivo para la Fase Móvil A de agua.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 387 [M+H] ⁺	11.10 (br, 1H), 8.99 (br, 1H), 7.31-6.98 (m, 6.5H), 6.41-6.39 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 0.5H), 4.84-4.81 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.21-3.82 (m, 3H), 1.41-1.37 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.01-0.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 0.57 (s, 1H)
	(ES, <i>m/z</i>): 401 [M+H] ⁺	11.09 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.98-6.95 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H), 4.86-4.81 (m, 3H), 4.28-4.16 (m, 2H), 2.99-2.96 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 2.76-2.73 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 1.20-1.07 (m, 9H)
	(ES, <i>m/z</i>): 377 [M+H] ⁺	11.12 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 7.33-7.15 (m, 3H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.23-4.09 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 2H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.21-1.71 (m, 1H), 1.50-0.62 (m, 14H)
	(ES, <i>m/z</i>): 370 [M+H] ⁺	11.03 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.46-8.29 (m, 2H), 7.42-7.04 (m, 4.5H), 6.31-6.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 0.5H), 4.85-4.81 (m, 1H), 4.51-4.33 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 0.5H), 4.05-3.82 (m, 2.5H), 1.49-1.22 (m, 6H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.52 (s, 1H)

Ejemplo 44 - Preparación de (R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



5 **Paso 1: (R)-3-bromo-4-(((1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo**



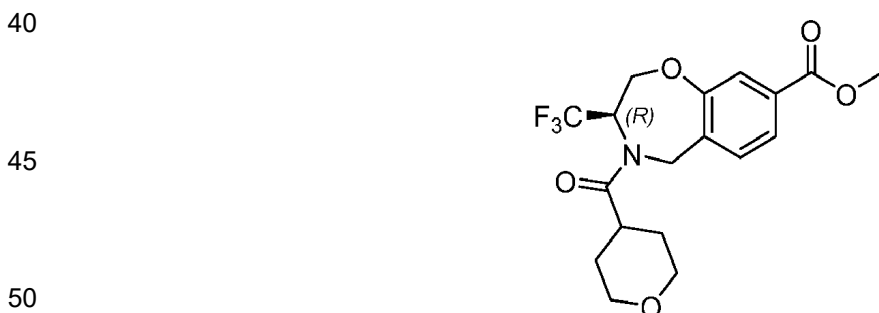
15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocaron una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (1,13 g, 3,67 mmol, 1 equiv) en MeCN/H₂O (1:1, 10 ml) y clorhidrato de (2R)-2-amino-3,3,3-trifluoropropan-1-ol (600 mg, 3,62 mmol, 1 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de K₂CO₃ (1,5 g, 10,87 mmol, 3 equiv.) en H₂O (4 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 72 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (200 mg). MS: (ES, *m/z*): 356 [M+H]⁺.

20 **Paso-2: (R)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



30 En un tubo sellado de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron una solución de (R)-3-bromo-4-(((1,1,1-trifluoro-3-hidroxiopropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (200 mg, 0,56 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (10 ml), K₂CO₃ (117 mg, 0,85 mmol, 1,5 equiv) y CuI (43 mg, 0,23 mmol, 0,4 equiv). La solución resultante se agitó durante 19 h a 110° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 3:10) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (170 mg). MS: (ES, *m/z*): 276 [M+H]⁺.

35 **Paso-3: (R)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



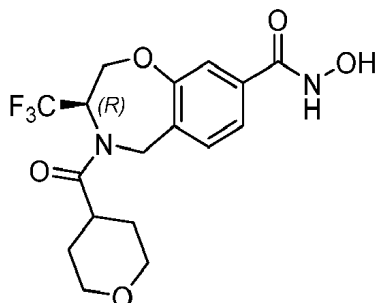
En un vial de 8 ml, se colocaron (R)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobencof[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (25 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (1,5 ml), Et₃N (28 mg, 0,28 mmol, 3 equiv) y cloruro de tetrahydro-2H-

piran-4-carbonilo (16 mg, 0,11 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (35 mg, 99% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 388 [M+H]⁺.

5 **Paso 4:** **(R)-N-Hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

10

15



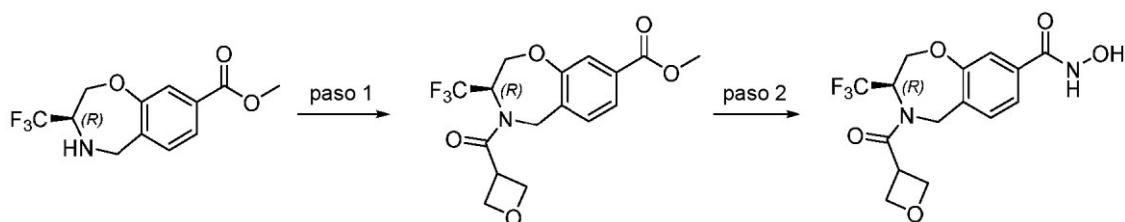
20 En un vial de 8 ml, se colocaron (R)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (35 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 1,5 ml). Luego se añadieron al mismo tiempo NH₂OH (50% en agua, 0,18 ml, 30 equiv.) y NaOH ac. IN (0,18 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna: Xbridge C18, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 5% de B a 45% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (15,4 mg, 44% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.49-7.23 (m, 3H), 5.70-5.50 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 1.7H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.60-4.53 (m, 1.3H), 3.90-3.61 (m, 2H), 3.48-3.39 (m, 1.3H), 3.16-3.05 (m, 0.7H), 2.99-2.90 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 2H). MS: (ES, m/z): 389 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 45 - Preparación de (R)-N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

35

40

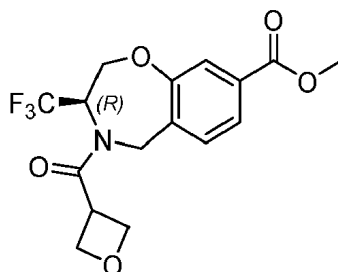


45 **Paso-1:** **(R)-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**

45

50

55

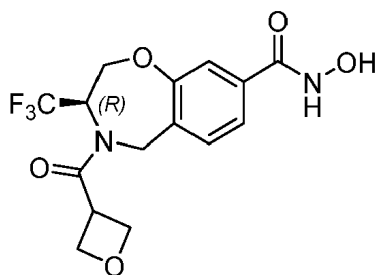


60 En un vial de 10 ml (vial A) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de ácido ciclobutanocarboxílico (25 mg, 0,25 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml), luego se añadió cloruro de oxalilo (13,1 mg, 0,5 equiv.) a 0° C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. En el vial B se añadió (R)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (30 mg, 0,11 mmol, 1 equiv.) y Et₃N (50 mg, 0,49 mmol, 6 equiv.), luego la solución del vial A se transfirió al vial B gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (25 mg, 28% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 360 [M+H]⁺.

65 **Paso-2:** **(R)-N-Hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-**

carboxamida

5



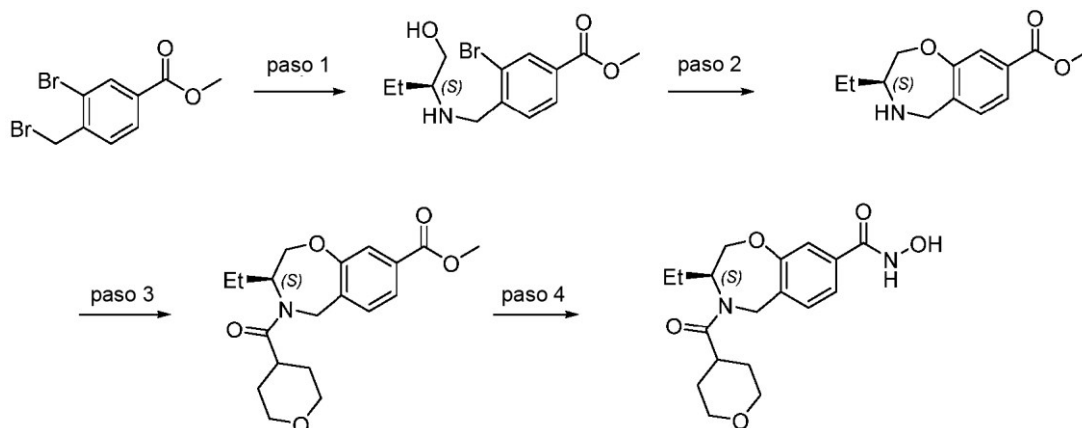
10

En un vial de 10 ml, se colocaron (R)-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (35 mg, 0,09 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 3 ml). Luego se añadieron al mismo tiempo NH_2OH (50% en agua, 0,14 ml, 30 equiv.) y NaOH ac. IN (0,14 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5% de B a 68% de B en 10 minutos; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (12,3 mg, 49% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.21 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.37-7.36 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.46 (s, 3H). MS: (ES, m/z): 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 46 - Preparación de (S)-3-etil-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

25

30

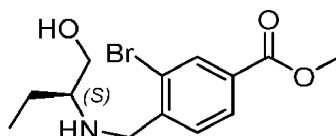


35

40

Paso 1: (S)-3-bromo-4-(((1S)-1-hidroxiбутан-2-il)amino)metil)benzoato de metilo

45



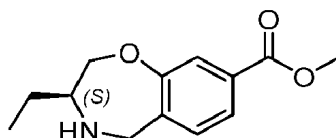
50

55

En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de (2S)-2-aminobutan-1-ol (7 g, 78,53 mmol, 1,8 equiv) en MeCN (150 ml), K_2CO_3 (9 g, 65,22 mmol, 1,5 equiv.) y una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (13,5 g, 43,84 mmol, 1 equiv.) en MeCN (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (2 x 200 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:9) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (6,9 g, 50% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 316 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

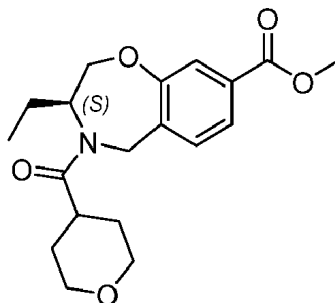
60

Paso-2: (S)-3-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



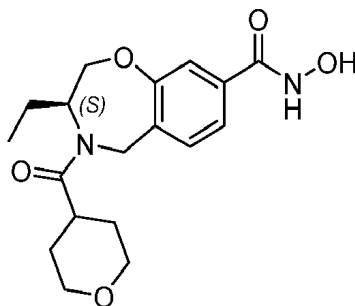
En un reactor de tanque a presión de 150 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (S)-3-bromo-4-(((1-hidroxitetrahidro-2H-piran-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (6,9 g, 21,82 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (130 ml), K₂CO₃ (5,14 g, 37,25 mmol, 1,7 equiv.) y CuI (2,08 g, 10,95 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 20 h a 110° C en un baño de aceite, luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con H₂O (1 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 100 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite verde (2,1 g), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-3-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



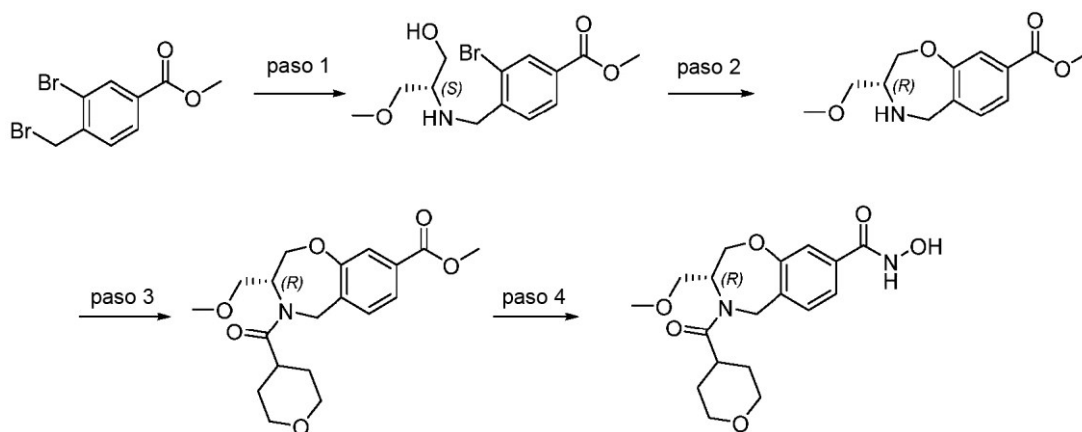
En un vial de 8 ml, se colocó una solución de ácido oxano-4-carboxílico (56 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) en DMF (2,5 ml), HATU (120 mg, 0,32 mmol, 1,2 equiv.), (S)-3-etil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.) y DIEA (164 mg, 1,27 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x 10 ml) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (100 mg, 68% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 348 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-3-etil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



En un vial de 8 ml, se colocaron (S)-3-etil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 2 ml). Luego se añadieron al mismo tiempo NH₂OH (50% en agua, 0,57 ml, 30 equiv.) y NaOH ac. IN (0,58 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 30 ml/min; Gradiente: 15% de B a 60% de B en 12 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (25,5 mg, 25% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.19 (s, 1H), 7.43-7.17 (m, 3H), 4.91-4.87 (m, 0.3H), 4.78-4.75 (m, 1.7H), 4.39-4.18 (m, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 0.3H), 2.87-2.75 (m, 0.7H), 1.67-1.82 (m, 0.2H), 1.63-1.62 (m, 1.8H), 1.60-1.25 (m, 3H), 0.96 (m, 1H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 1H). MS: (ES, *m/z*): 349 [M+H]⁺.

Ejemplo 47 - Preparación de (S)-3-etil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



5 **Paso 1: (S)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo**



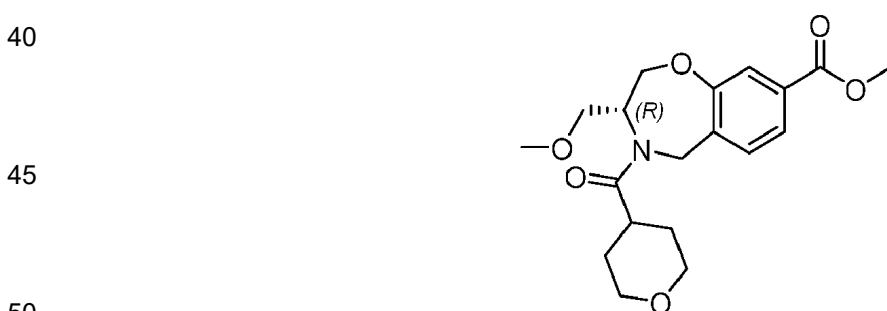
10
15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó clorhidrato de (2S)-2-amino-3-metoxipropan-1-ol (8,5 g, 27,60 mmol, 1 equiv.), una solución de K_2CO_3 (20,0 g, 144,71 mmol, 5 equiv) en MeCN (150 ml). Esto fue seguido de la adición de una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (15,0 g, 105,93 mmol, 2 equiv) en MeCN (100 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (6,5 g, 71% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 332, 334 $[M+H]^+$.

20 **Paso-2: (R)-3-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



25
30 En un tubo sellado de 120 ml, se colocó una solución de (S)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-3-metoxipropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (5,0 g, 15,05 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (120 ml), K_2CO_3 (3,13 g, 22,48 mmol, 1,5 equiv) y CuI (0,86 g, 4,52 mmol, 0,3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 110° C en un baño de aceite, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo verdoso (1 g, 26% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 252 $[M+H]^+$.

35 **Paso 3: (R)-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**

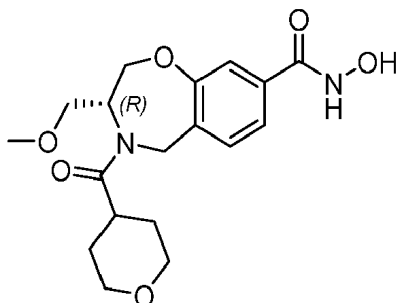


40
45 En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó una solución de ácido oxano-4-carboxílico (120 mg, 0,92 mmol, 1,5 equiv) en DMF (3 ml), DMTMM (332 mg, 1,20 mmol, 2 equiv) y (R)-3-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (150 mg, 0,60 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se

50

agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC Flash - Preparativa (Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%, fase móvil B: MeCN; caudal: 45 ml/min; gradiente: 5% de B a 50% de B en 25 minutos; detector: 220, 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (60 mg, 28% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 364 [M+H]⁺.

Paso-4: **(R)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

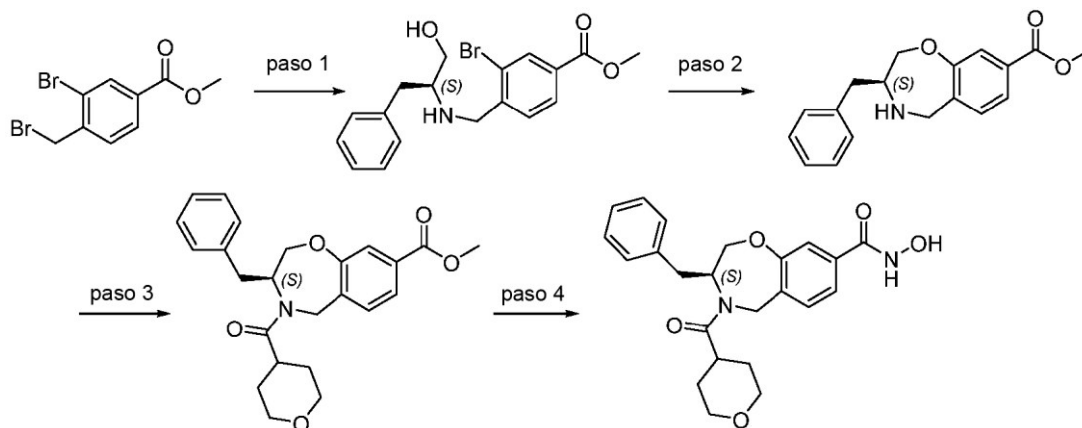


En un vial de 8 ml, se colocaron (R)-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (60 mg, 0,17 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (3:1, 4 ml). Luego se añadieron al mismo tiempo NH₂OH (50% en agua, 1,0 ml, 100 equiv.) y NaOH ac. IN (1,0 ml, 6 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 12% de B a 34% de B en 9 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (22,7 mg, 34% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 7.40- 7.20 (m, 3H), 4.98-4.83 (m, 2H), 4.51-4.27 (m, 3H), 3.85-3.29 (m, 7H), 3.28-3.12 (m, 2H), 3.01-2.80 (m, 1H), 1.72-0.80 (m, 4H). MS: (ES, m/z): 365 [M+H]⁺.

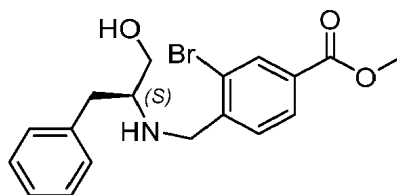
Tabla 24: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 47, usando clorhidrato de (2R)-2-amino-3-metoxipropán-1-ol en el Paso 1.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
	(ES, m/z): 365 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 7.94 (br, 1H), 7.42-7.18 (m, 3H), 4.99-4.79 (m, 2H), 4.61-4.20 (m, 3H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.67-3.16 (m, 7H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.77-0.78 (m, 4H)

Ejemplo 48 - Preparación de (S)-3-bencil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

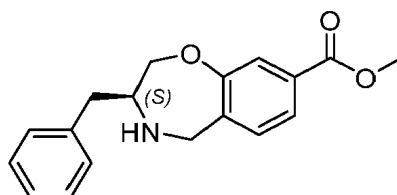


Paso 1: (S)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo



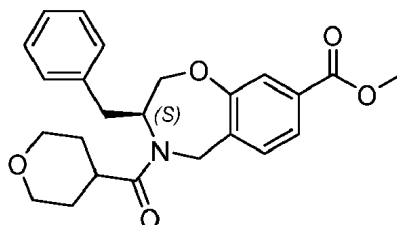
En un vial de centelleo de 40 ml se colocó (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (271 mg, 1,79 mmol, 1,30 equiv.), K₂CO₃ (572 mg, 4,14 mmol, 3,00 equiv.) y MeCN (15 ml). La lechada resultante se enfrió a 0° C en un baño de agua con hielo. Luego, se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (425 mg, 1,380 mmol, 1,00 equiv.) en MeCN (3 ml) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna a 0° C. El baño de hielo se retiró y la lechada resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del MeCN. La mezcla concentrada se repartió entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (628 mg), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 379 [M+H]⁺.

10 **Paso-2: (S)-3-bencil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



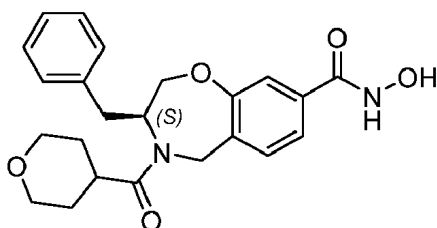
En un vial de centelleo de 40 ml se colocó clorhidrato de (S)-3-bromo-4-(((1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)amino)metil)benzoato de metilo (522 mg, 1,39 mmol, 1 equiv.) en isopropanol (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (381 mg, 2,76 mmol, 2 equiv.) seguido de CuI (52,6 mg, 0,276 mmol, 0,2 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con isopropanol (10 ml). El filtrado se redujo en volumen a ~5 ml y se añadió gota a gota HCl 10 N (1,1 equiv.), con agitación, al filtrado. La lechada resultante se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos antes de filtrarse para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl como un sólido amarillo (252 mg, 49,3% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.68-7.77 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.23-7.45 (m, 4H), 4.36-4.58 (m, 2H), 4.26 (br d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.74-4.05 (m, 4H), 3.42 (s, 1H), 3.07-3.27 (m, 2H), 2.90 (br dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H). MS: (ES, *m/z*): 298 [M+H]⁺.

30 **Paso-3: (S)-3-bencil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**



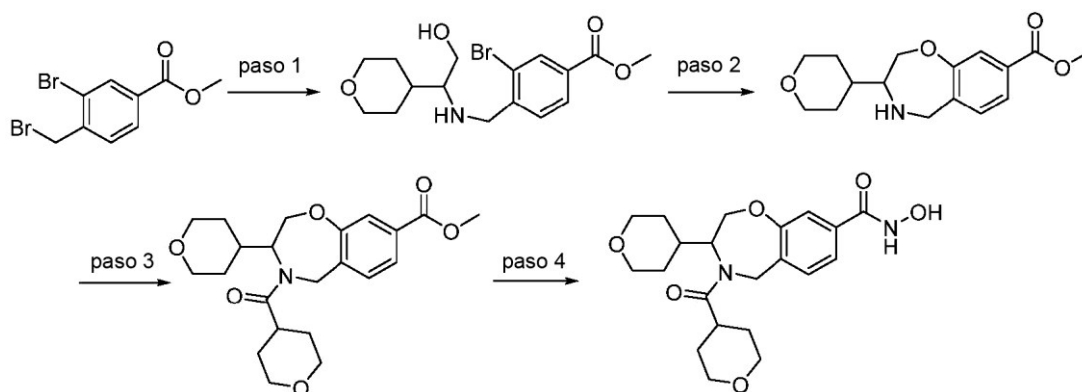
En un vial de 4 ml se colocó clorhidrato de (S)-3-bencil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (50 mg, 0,150 mmol, 1 equiv.), Et₃N (0,063 ml, 0,449 mmol, 3 equiv.), ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (23,4 mg, 0,180 mmol, 1,2 equiv.) y dicloroetano (3 ml). Luego, se añadió DMC (30,4 mg, 0,180 mmol, 1,2 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se lavó con NaOH ac. IN (1 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título (61,4 mg, 99% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 410 [M+H]⁺.

50 **Paso-4: (S)-3-bencil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

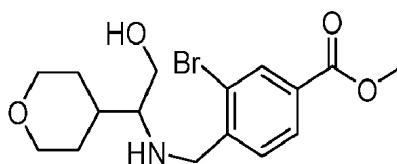


En un vial de 4 ml se colocó (S)-3-bencil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (61,4 mg, 0,150 mmol, 1 equiv.), NH₂OH (50% en agua, 0,198 ml, 3 mmol, 20 equiv.) y NaOH ac. 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol, 2 equiv.) en una solución de THF/MeOH (4:1, 1,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 5 µm, 19 x 50 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; Fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,1%; Caudal: 23 ml/min; Gradiente: 0% de B a 35% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 26% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 411 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 49 - Preparación de N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

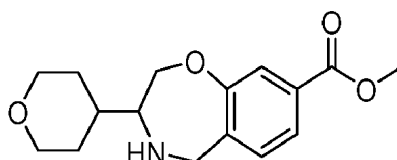


Paso 1: 3-bromo-4-(((2-hidroxi-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)metil)benzoato de metilo



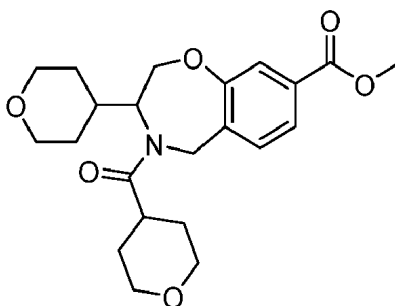
En un vial de centelleo de 40 ml se colocó 2-amino-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanol (102 mg, 0,705 mmol, 1,3 equiv.), K₂CO₃ (225 mg, 1,63 mmol, 3 equiv.) y MeCN (10 ml). La lechada resultante se enfrió a 0° C en un baño de agua con hielo. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-4-(bromometil)benzoato de metilo (167 mg, 0,542 mmol, 1 equiv.) en MeCN (3 ml) durante 10 minutos mientras se mantenía la temperatura interna a 0° C. El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del MeCN. La mezcla concentrada se repartió entre EtOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (265 mg), que se usó sin purificación adicional pálido. MS: (ES, *m/z*): 373 [M+H]⁺.

Paso-2: 3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



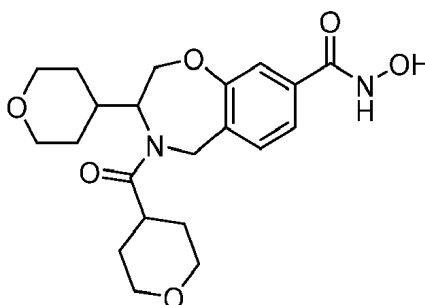
En un vial de centelleo de 40 ml se colocó 3-bromo-4-(((2-hidroxi-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil)amino)metil)benzoato de metilo (202 mg, 0,542 mmol, 1 equiv) en isopropanol (5 ml). Se añadió K₂CO₃ (150 mg, 1,08 mmol, 2 equiv) seguido de CuI (20,6 mg, 0,108 mmol, 0,2 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con isopropanol (10 ml). El filtrado se redujo en volumen a ~5 ml y se añadió gota a gota HCl 10 N (1,1 equiv.), con agitación, al filtrado. La lechada resultante se enfrió en un baño de hielo durante 30 minutos antes de filtrarse para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl como un sólido amarillo (63,3 mg, 36% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 292 [M+H]⁺.

Paso-3: 4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



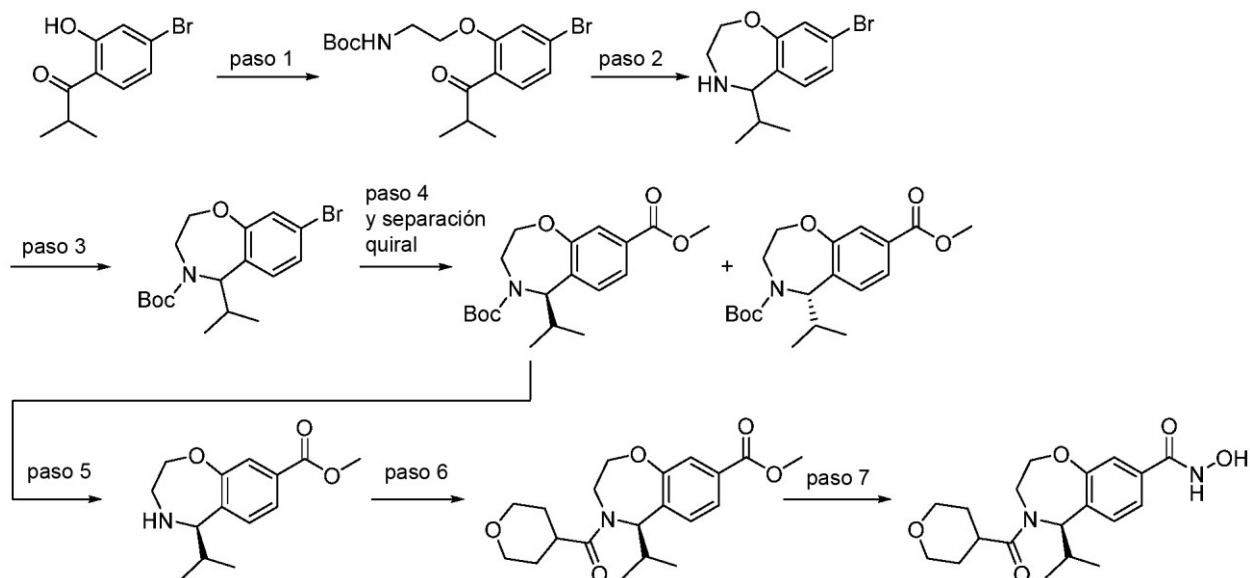
En un vial de 4 ml se colocó clorhidrato de 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (20 mg, 0,061 mmol, 1 equiv), Et₃N (0,024 ml, 0,183 mmol, 3 equiv), ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (9,5 mg, 0,073 mmol, 1,2 equiv) y dicloroetano (3 ml). A continuación, se añadió DMC (12,3 mg, 0,073 mmol, 1,2 equiv.) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se lavó con NaOH ac. IN (1 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto del título (24,6 mg, 99% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 404 [M+H]⁺.

Paso 4: N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



En un vial de 4 ml se colocó 4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (24,6 mg, 0,061 mmol, 1 equiv.), NH₂OH (50% en agua, 0,198 ml, 3 mmol, 49 equiv.) y NaOH ac. IN (0,3 ml, 0,3 mmol, 4,92 equiv.) en una solución de THF/MeOH (4:1, 1,5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 50 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; Fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,1%; Caudal: 23 ml/min; Gradiente: 0% de B a 35% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 26% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 50 - Preparación de (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



5 **Paso 1: (2-(5-bromo-2-isobutirilfenoxi)etil)carbamato de terc-butilo**



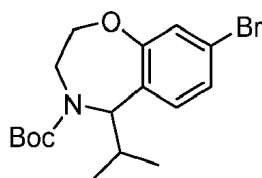
15 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)-2-metilpropan-1-ona (5 g, 20,57 mmol, 1 equiv.) en DMF (30 ml), K_2CO_3 (9,2 g, 66,57 mmol, 3 equiv.), yoduro de potasio (3,7 g, 1 equiv.) y N-(2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (6 g, 26,77 mmol, 1,2 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 50° C en un baño de aceite. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,5 g, 44% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 286 [M-Boc+H]⁺.

25 **Paso-2: 8-bromo-5-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina**



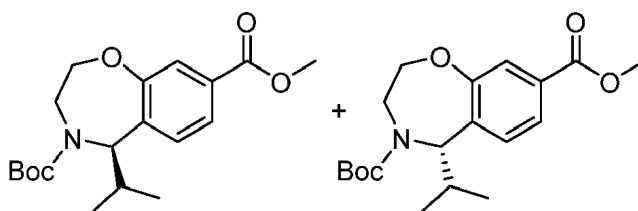
35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó (2-(5-bromo-2-isobutirilfenoxi)etil)carbamato de terc-butilo (3 g, 7,77 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml) y TFA (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con solución de acetato de sodio saturada, luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió MeOH (50 ml) y $Na(CN)BH_3$ (2,6 g, 41,37 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. Se añadió H_2O (50 ml), y la solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (3,5 g, 87% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 270 [M+H]⁺.

40 **Paso 3: 8-bromo-5-isopropil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo**



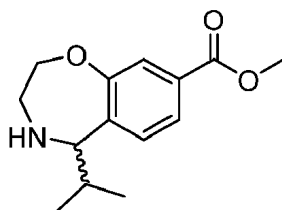
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 8-bromo-5-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina (3,5 g, 12,95 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (30 ml), Et₃N (4 g, 39,53 mmol, 3 equiv) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,5 g, 25,20 mmol, 2 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2 g, 42% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 370 [M+H]⁺.

Paso 4: (R)-5-isopropil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-metilo y (S)-5-isopropil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-metilo



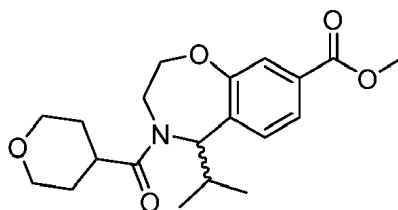
En un reactor de tanque a presión de 100 ml, se colocó 8-bromo-5-(propan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-4-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,70 mmol, 1 equiv) en MeOH (60 ml), Et₃N (820 mg, 8,10 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (330 mg, 0,15 equiv). A la mezcla de la reacción anterior se introdujo CO (g) (60 atm). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 130° C, luego se concentró al vacío. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar los compuestos del título como una mezcla racémica. El racemato se purificó luego con SFC preparativa (Columna: Phenomenex Lux Cellulose-4, 5 μm, 50 x 250 mm; Fase móvil A: 85% de CO₂, 15% de MeOH; Caudal: 150 ml/min; Detector, UV 220 nm) para proporcionar los isómeros individuales como sólidos blancos (primer isómero en eluir: 200 mg, 21% de rendimiento; segundo isómero en eluir: 300 mg, 32% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 350 [M+H]⁺.

Paso 5: (R)-5-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



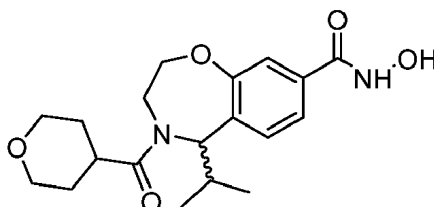
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó el primer isómero en eluir del Paso 4 (R)-5-isopropil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato) de 4-(terc-butil) 8-metilo (200 mg, 0,57 mmol, 1 equiv), CH₂Cl₂ (8 ml) y TFA (2 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como la sal de TFA como un aceite amarillo (200 mg), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺.

Paso 6: (R)-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó (R)-5-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA (100 mg, 0,40 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml), Et₃N (100 mg, 0,99 mmol, 4 equiv.) y cloruro de oxano-4-carbonilo (83 mg, 0,56 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con H₂O (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (100 mg, rendimiento del 69%). MS: (ES, *m/z*): 362 [M+H]⁺.

Paso 7: (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

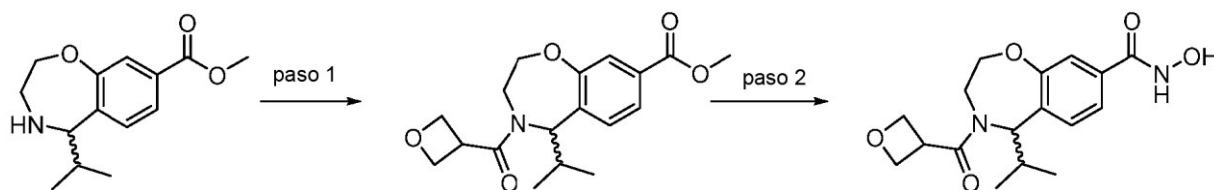


En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó (R)-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (100 mg, 0,28 mmol, 1 equiv), MeOH/THF (1:4, 2 ml), NH₂OH (50% en agua, 1,4 g, 60 equiv), NaOH ac. 1 N (0,6 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 15% de B a 39% de B en 6 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (21,2 mg, 19% de rendimiento). ¹H-NMR (DMSO, 300 MHz) δ (ppm): 11.20 (s, 1H), 7.51-7.22 (m, 3H), 5.14-5.11 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.12-3.66 (m, 3H), 3.63-3.27 (m, 3H), 3.21-2.91 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 1H), 1.65-1.18 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 3H). MS: (ES, *m/z*): 363 [M +H]⁺.

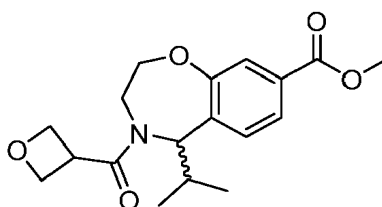
Tabla 25: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 50, usando el segundo isómero en eluir del producto del Paso 4 en el Paso 5.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)
<p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 363 [M+H] ⁺	11.13 (s, 1H), 7.51-7.23 (m, 3H), 5.14-5.11 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 4.62-4.58 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.43-4.39 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H), 4.13-3.71 (m, 3H), 3.66-3.32 (m, 3H), 3.29-2.91 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 1H), 1.65-1.17 (m, 4H), 0.93-0.91 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 0.84-0.82 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 0.67-0.60 (m, 3H)

Ejemplo 51 - Preparación de (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

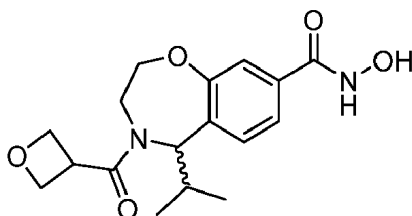


Paso-1: (R)-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó el producto del Ejemplo 45 Paso 5 ((R)-5-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo•TFA) (50 mg, 0,20 mmol, 1 equiv.) en DMF (3 ml), DIEA (103 mg, 0,80 mmol, 4 equiv), HATU (115 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv) y ácido oxetano-3-carboxílico (24 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (60 mg, 90% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 334 [M+H]⁺.

Paso-2: (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

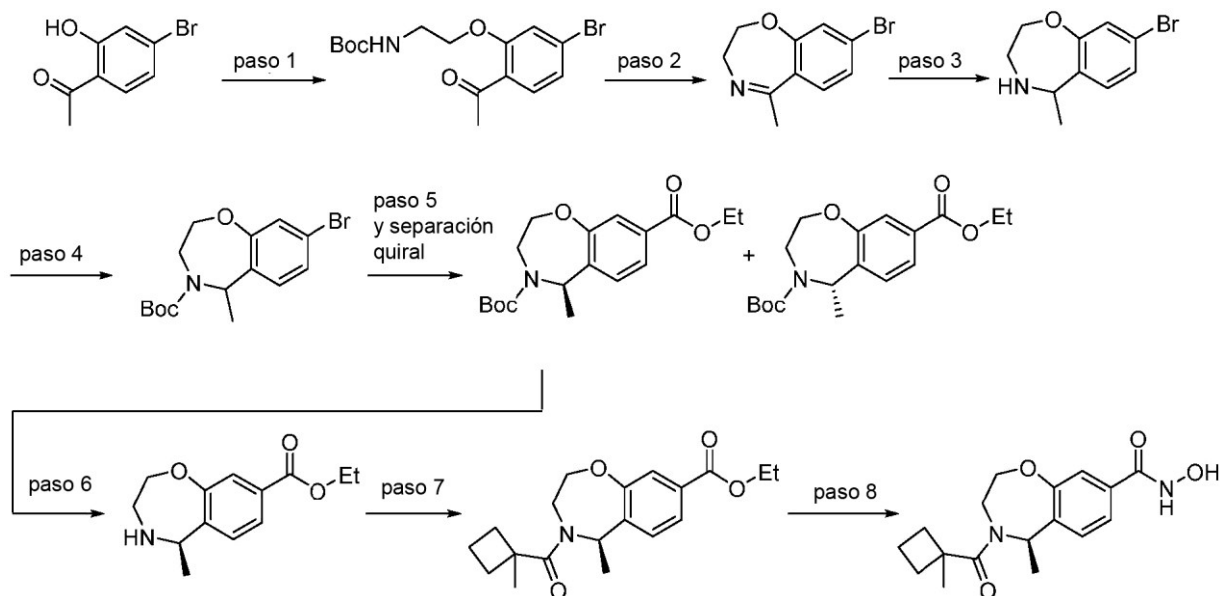


En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó (R)-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (60 mg, 0,18 mmol, 1 equiv), MeOH/THF (1:4, 1 ml), NH₂OH (50% en agua, 711 mg, 60 equiv), NaOH ac. 1 N (0,4 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 5% de B a 60% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,6 mg, 11% de rendimiento). ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.20 (br s, 1H), 9.06-9.05 (br s, 1H), 7.40-7.28 (m, 3H), 5.15-5.12 (d, *J* = 11.2 Hz, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.76-4.55 (m, 4H), 4.49-4.15 (m, 3H), 3.92-3.89 (d, *J* = 10.8 Hz, 0.5H), 3.62-3.37 (m, 2.5H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.64-0.60 (t, *J* = 7 Hz, 3H). MS: (ES, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

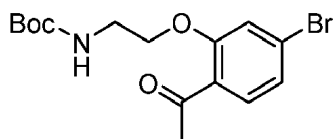
Tabla 26: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 51, usando el segundo isómero en eluir del producto del Ejemplo 45 Paso 4.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm)
<p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.19 (br s, 1H), 9.06-9.05 (br s, 1H), 7.43-7.28 (m, 3H), 5.15-5.12 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 4.77-4.55 (m, 4H), 4.49-4.15 (m, 3H), 3.92-3.89 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 0.5H), 3.64-3.38 (m, 2.5H), 0.88-0.86 (m, 3H), 0.64-0.60 (t, <i>J</i> = 7 Hz, 3H)

Ejemplo 52 - Preparación de (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

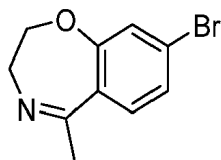


5 **Paso 1: (2-(2-acetil-5-bromofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo**



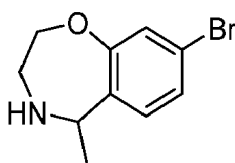
10
15
20 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etan-1-ona (30 g, 139 mmol, 1 equiv.) en DMF (150 ml), K_2CO_3 (29 g, 209 mmol, 1,5 equiv.), yoduro de potasio (23,2 g, 1 equiv.) y N-(2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (47 g, 209 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50° C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se inactivó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (5x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con una solución de EtOAc/éter de pet. (1:10, 100 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (42 g, 84% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 358 $[M+H]^+$.

25 **Paso-2: 8-bromo-5-metil-2,3-dihidrobencof[1,4]oxazepina**



30
35 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó 2-(2-acetil-5-bromofenoxi)etilcarbamato de terc-butilo (23 g, 64,20 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (100 ml) y TFA (25 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (15,4 g), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, m/z): 240 $[M+H]^+$.

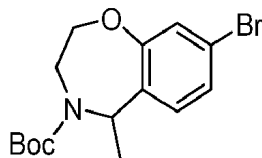
Paso 3: 8-bromo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobencof[1,4]oxazepina



En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de 8-bromo-5-metil-2,3-

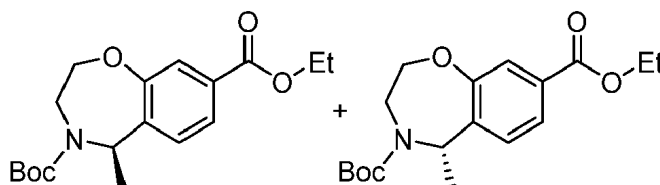
dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (15,4 g, 64,14 mmol, 1 equiv) en MeOH (200 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con NaOAc anhidro a 0° C. Luego, se añadió Na(CN)BH₃ (18,1 g, 288 mmol, 4,5 equiv) a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió H₂O (50 ml) al residuo y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15 g). MS: (ES, *m/z*): 242 [M+H]⁺.

Paso 4: 8-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo



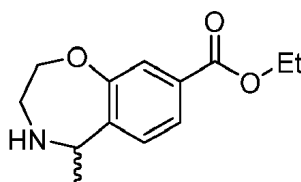
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó 8-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo (9 g, 37,17 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (80 ml), Et₃N (11,25 g, 111 mmol, 3 equiv.) y dicarbonato de di-terc-butilo (12,1 g, 55,44 mmol, 1,5 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa flash (Columna: gel de sílice; Fase móvil A: éter de pet., Fase móvil B: EtOAc; Gradiente: 0% de B a 10% de B en 50 minutos; Detector: 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 g, 86% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺.

Paso 5: (R)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-etilo y (S)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-etilo



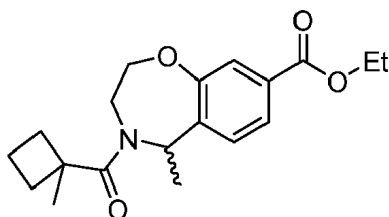
En un tubo sellado de 50 ml, se colocó 8-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4(5H)-carboxilato de terc-butilo ((2,5 g, 7,33 mmol, 1 equiv) en EtOH (25 ml), Et₃N (2,22 g, 22 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (0,534 g, 0,73 mmol, 0,1 equiv). A la mezcla de la reacción anterior se introdujo CO (g) (60 atm). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120° C, luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa Flash (Columna: gel de sílice; fase móvil A: éter de pet., fase móvil B: EtOAc; Gradiente: 0% de B a 10% de B en 30 minutos; Detector: 254 nm) para proporcionar los compuestos del título como una mezcla racémica. El racemato se purificó luego por SFC preparativa (Columna: (R,R) WHELK -01 Kromasil, 10 μm, 21,1 x 250 mm; Fase móvil A: 75% de CO₂, 25% de isopropanol (0,2% de N,N-dietilnilina); Caudal: 45 ml/min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar los isómeros individuales como un aceite amarillo claro (primer isómero en eluir: 540 mg, 21,9% de rendimiento; segundo isómero en eluir: 680 mg, 27,7% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 336 [M+H]⁺.

Paso 6: (R)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



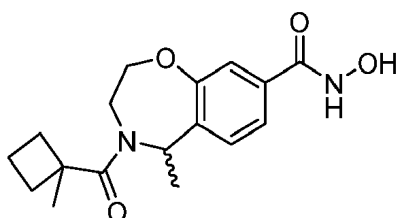
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó el primer isómero en eluir del Paso 5 (R)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-etilo (540 mg, 1,61 mmol, 1 equiv), CH₂Cl₂ (5 ml) y TFA (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa Flash (Columna: C18gel de sílice; Fase móvil A: H₂O/ TFA al 0,05%, fase móvil B: MeCN; Gradiente: 5% de B a 50% de B en 30 min; Detector: 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (450 mg), que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 236 [M+H]⁺.

Paso 7: (R)-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó (R)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv), DMF (2 ml), HATU (194 mg, 0,51 mmol, 1,2 equiv), DIEA (165 mg, 1,28 mmol, 3 equiv.) y ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (48,6 mg, 0,43 mmol, 1 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con H₂O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa flash (Columna: C18gel de sílice; Fase móvil A: éter de pet., Fase móvil B: EtOAc; Gradiente: 0% de B a 30% de B en 25 min.; Detector: 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (90 mg, 64% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 332 [M+H]⁺.

Paso 8: (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

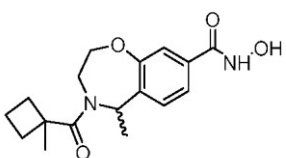
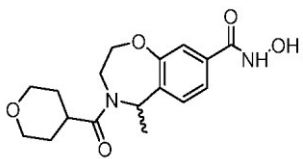
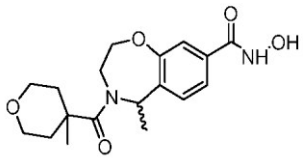
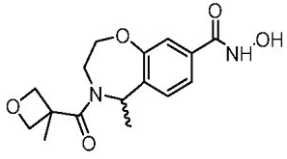
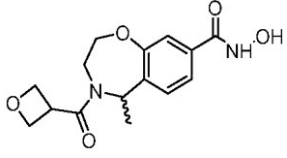


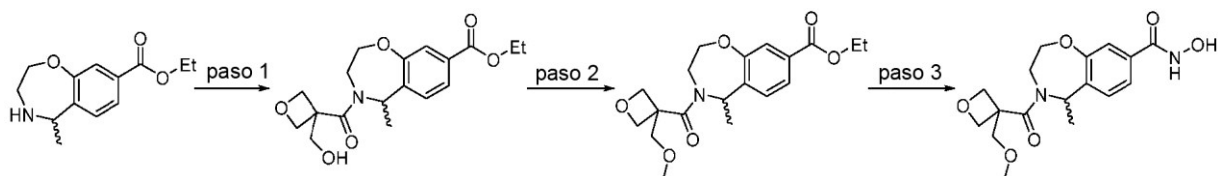
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó (R)-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (90 mg, 0,27 mmol, 1 equiv.), MeOH/THF (1:4, 1,5 ml), NH₂OH (50% en agua, 1,077 g, 16,2 mmol, 60 equiv), NaOH ac. 1N (0,54 ml, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 6N a 0° C. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Sunfire C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 10% de B a 40% de B en 12 min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (44,8 mg, 52% de rendimiento). ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.72-4.84 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 1H), 3.83-3.56 (m, 2H), 2.40-2.23 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.61-1.20 (m, 7H). MS: (ES, *m/z*): 319 [M+H]⁺.

Tabla 27: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 52.

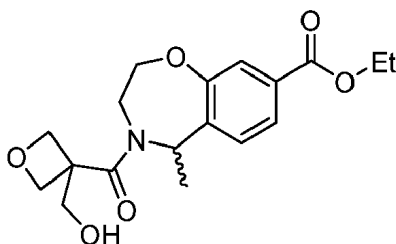
Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
<p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.14 (br, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.56-7.30 (m, 3H), 5.74-5.38 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 2H), 3.88-3.33 (m, 4H), 3.11-2.87 (m, 1H), 1.62-1.19 (m, 7H)

Tabla 28: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 52, usando el segundo isómero en eluir del producto del Paso 5.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 319 [M+H] ⁺	11.15 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.72-4.37 (m, 1H), 4.39-4.37 (m, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 2.50-2.22 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 3H), 1.61-1.30 (m, 7H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.56-7.30 (m, 3H), 5.74-5.38 (m, 1H), 4.56-4.06 (m, 2H), 3.88-3.50 (m, 4H), 3.11-2.86 (m, 1H), 1.63-1.20 (m, 7H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.16 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.39-7.29 (m, 3H), 5.60-5.56 (m, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.81-3.36 (m, 6H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 5H), 1.14 (s, 3H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 5.74-5.72 (m, 0.5H), 4.81-4.72 (m, 1.5H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.26-4.21 (m, 1.5H), 3.87-3.70 (m, 1.5H), 3.36-3.01 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 307 [M+H] ⁺	11.30-10.60 (brs, 1H), 9.40-8.60 (brs, 1H), 7.46-7.31 (m, 3H), 5.77-5.71 (m, 0.5H), 4.87-4.84 (m, 0.5H), 4.73-4.10 (m, 6.5H), 3.76-3.60 (m, 1.5H), 3.45-3.38 (m, 1H), 1.51-1.47 (m, 3H)

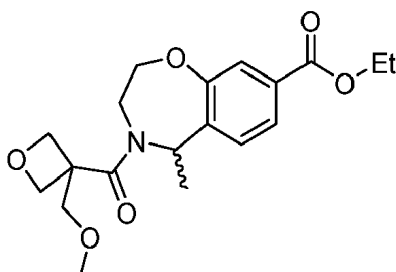
Ejemplo 53 - Preparación de (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

Paso 1: (S)-4-(3-(hidroximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



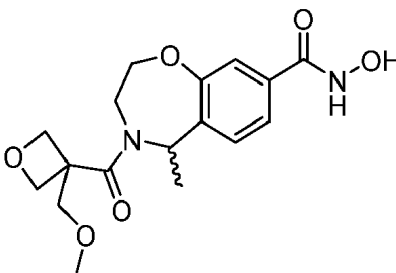
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó (S)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (del segundo isómero en eluir del Ejemplo 47 Paso 5) (150 mg, 0,64 mmol, 1 equiv) en DMF (5 ml), HATU (269 mg, 0,71 mmol, 1,5 equiv), DIEA (413 mg, 3,20 mmol, 5 equiv) y ácido 3-(hidroximetil)oxetano-3-carboxílico (84 mg, 0,64 mmol, 1 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:4) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (160 mg, 72% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 350 [M+H]⁺.

Paso-2: (S)-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 8 ml, se colocó (S)-4-(3-(hidroximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (100 mg, 0,29 mmol, 1 equiv.), THF (2 ml) e hidruro de sodio (17,2 mg, 0,72 mmol, 2,5 equiv.). Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió yodometano (65 mg, 0,46 mmol, 1,6 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego con NH₄Cl ac. a 0° C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa flash (Columna: C18 gel de sílice; Fase móvil A: H₂O/TFA al 0,05%, Fase móvil B: MeCN; Gradiente: 0% de B a 50% B en 30 min; Detector: 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 83% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 364 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó (S)-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (80 mg, 0,24 mmol, 1 equiv) en DMA (1 ml), cloroformiato de isopropilo (36,5 mg, 1 equiv), 4-metilmorfolina (30,2 mg, 0,30 mmol, 1 equiv), NH₂OH·HCl (20,6 mg, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 50 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; Fase móvil B: MeCN; caudal: 23 ml/min; Gradiente: 5% de B a 48% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,9 mg, 7% de rendimiento). ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz) δ (ppm): 11.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 3H), 5.72-5.70 (m, 0.6H), 4.74-4.31 (m, 6H),

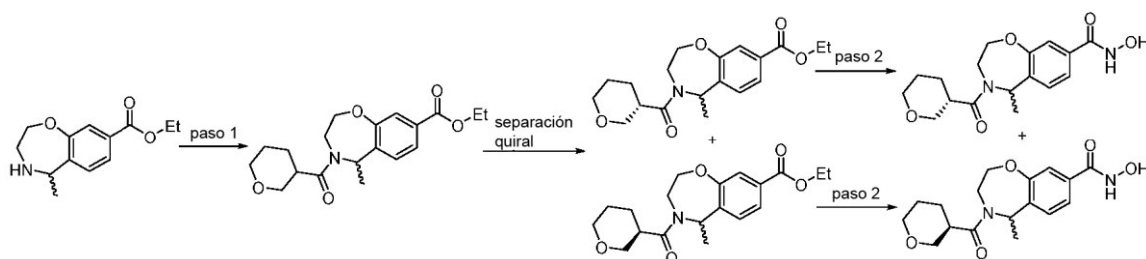
3.88-3.69 (m, 3.4H), 3.40-3.05 (m, 4H), 1.50-1.48 (d, 3H). MS: (ES, m/z): 351 [M+H]⁺.

Ejemplo 54T - Preparación de (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida y (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

5

10

15

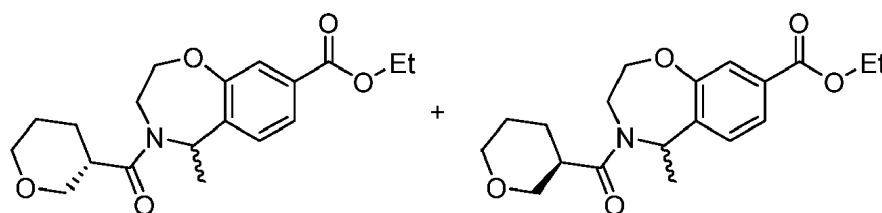


20

Paso-1: (S)-5-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo y (S)-5-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo

25

30



35

40

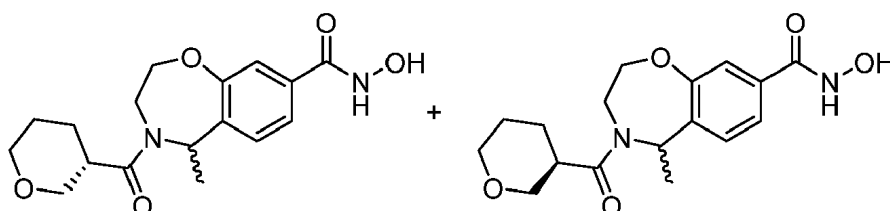
En un matraz de fondo redondo de 8 ml, se colocó (S)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (del segundo isómero en eluir del Ejemplo 47 Paso 5) (200 mg, 0,85 mmol, 1 equiv) en DMF (4 mL), HATU (388 mg, 1,02 mmol, 1,2 equiv), DIEA (330 mg, 2,55 mmol, 3 equiv) y ácido oxano-3-carboxílico (166 mg, 1,28 mmol, 1,5 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego con agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar la mezcla racémica de los compuestos del título como un aceite amarillo (150 mg). El racemato se separó por HPLC preparativa quiral (Columna Chiralpak IC, 5 μm, 2 x 25 cm; Fase móvil A: hexanos; Fase móvil B: EtOH; Gradiente: 30% de B durante 21 min; Caudal: 20 ml/min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar los isómeros individuales de los compuestos del título como aceites amarillos (primer isómero en eluir: 20 mg, 7% de rendimiento; segundo isómero en eluir: 20 mg, 7% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 348 [M+H]⁺.

45

Paso 2: (S)-N-Hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida y (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

50

55



60

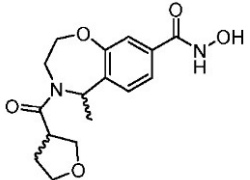
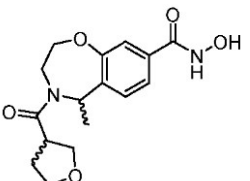
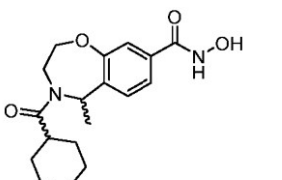
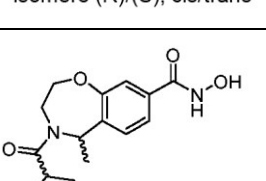
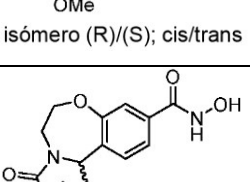
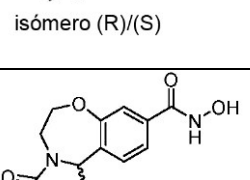
65

En viales de 8 ml, se colocaron cada uno de los isómeros separados del Paso 1 (20 mg, 0,06 mmol; y 20 mg, 0,06 mmol; 1 equiv.) en THF/MeOH (4;1, 1 ml). Luego se añadieron NaOH ac. 1N (0,12 ml, 2 equiv) y NH₂OH (50% en H₂O, 475 mg, 3,6 mmol, 60 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El valor de pH de las soluciones se ajustó a 6 con HCl 6N a 0° C. Los sólidos se filtraron. Los productos brutos se purificaron mediante HPLC preparativa flash (Columna: C18 gel de sílice, 5 μm, 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: MeCN; caudal: 0,7 ml/min.; Gradiente: 5% de B a 60% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar los compuestos del título como sólidos blanquecinos. El producto de la reacción con el primer isómero en eluir del Paso 1: (7,8 mg, 41% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.05-9.04 (br s, 1H), 7.56-7.29 (m, 3H), 5.71-5.31 (m, 1H), 4.52-4.02 (m, 2H), 4.07-3.24 (m, 6H), 2.97-2.83 (m, 1H), 1.97-1.44 (m, 7H). MS: (ES, m/z): 335 [M+H]⁺. El producto de la reacción con el segundo

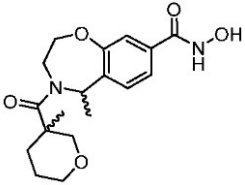
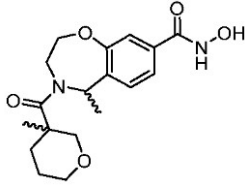
isómero en eluir del Paso 1: (12 mg, 66% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.15 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.53-7.29 (m, 3H), 5.72-5.40 (m, 1H), 4.53-4.02 (m, 2H), 3.89-3.23 (m, 6H), 3.11-2.80 (m, 1H), 1.89-1.43 (m, 7H). MS: (ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Tabla 29: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 54.

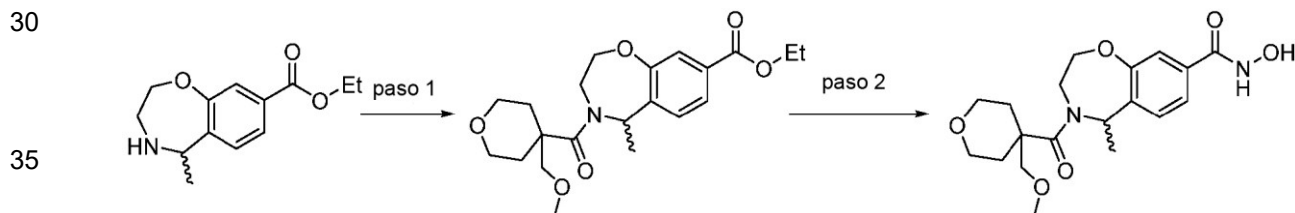
Estructura	M+H Encontrado	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.12 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.56-7.31 (m, 3H), 5.74-5.36 (m, 1H), 4.57-4.02 (m, 2H), 3.93-3.33 (m, 7H), 2.23-1.90 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 3H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, m/z): 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.13 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 7.56-7.31 (m, 3H), 5.75-5.32 (m, 1H), 4.53-3.53 (m, 8H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 3H)
 <p>isómero (R)/(S); cis/trans</p>	(ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.14 (br s, 1H), 7.54-2.29 (m, 3H), 5.73-5.33 (m, 1H), 4.54-4.01 (m, 2H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.53-3.21 (m, 1H), 3.22-3.21 (m, 3H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.78-2.50 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 2H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.58-1.10 (m, 8H)
 <p>isómero (R)/(S); cis/trans</p>	(ES, m/z): 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.16 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 7.53-7.30 (m, 3H), 5.73-5.32 (m, 1H), 4.54-4.01 (m, 2H), 3.80-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.83-2.62 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.63-1.38 (m, 8H), 1.26-1.03 (m, 1H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.16 (br s, 1H), 9.05 (br, 1H), 7.42-7.32 (m, 3H), 5.80-5.00 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 1H), 3.88-3.56 (m, 7H), 2.23 (br, 1H), 1.89 (br, 1H), 1.52-1.50 (d, 3H), 1.28 (s, 3H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$	11.12 (br s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 7.51-7.28 (m, 3H), 5.61-5.22 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.90-3.55 (m, 7H), 2.33-1.95 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 6H)

(continuación)

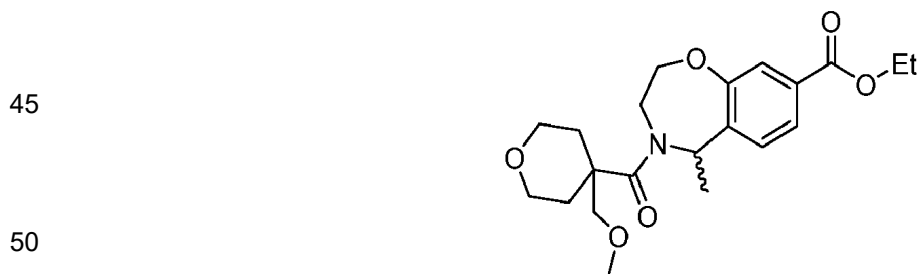
5	Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
10	 isómero (R)/(S)	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.20 (br s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.41-4.26 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 4H), 1.22 (s, 3H)
15	 isómero (R)/(S)	(ES, <i>m/z</i>): 349 [M+H] ⁺	11.18 (br s, 1H), 8.80-7.50 (br s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 5.59-5.53 (m, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 3H), 3.37-3.31 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.63-1.36 (m, 5H), 1.22 (s, 3H)

25

Ejemplo 55 - Preparación de (S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida



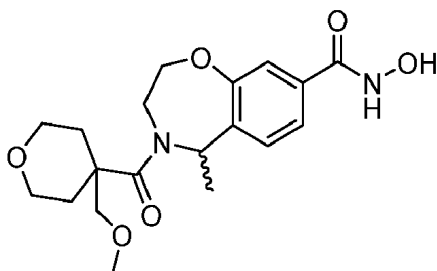
40 **Paso-1: (S)-4-(4-(metoximetil)tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo**



55 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó ácido 1-(metoximetil)ciclohexano-1-carboxílico (147 mg, 0,85 mmol, 2 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml), DMF (1 gota), luego se añadió cloruro de oxalilo (2 ml) a 0° C, y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El solvente se evaporó para proporcionar cloruro de 1-(metoximetil)ciclohexanocarbonilo. En otro matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-dimetilaminopiridina (51,7 mg, 0,85 mmol, 1 equiv), Et₃N (172 mg, 1,70 mmol, 4 equiv), (S)-5-metil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (del segundo isómero en eluir del Ejemplo 47 Paso 5) (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv) y CH₂Cl₂ (2 ml). Luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de 1-(metoximetil)ciclohexanocarbonilo en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 4 h adicionales a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa flash (Columna: C18 gel de sílice; Fase móvil A: éter de pet., Fase móvil B: EtOAc; Gradiente: 0% de B a 20% de B en 30 min.; Detector: 254 nm) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (90 mg, 54% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 392 [M+H]⁺.

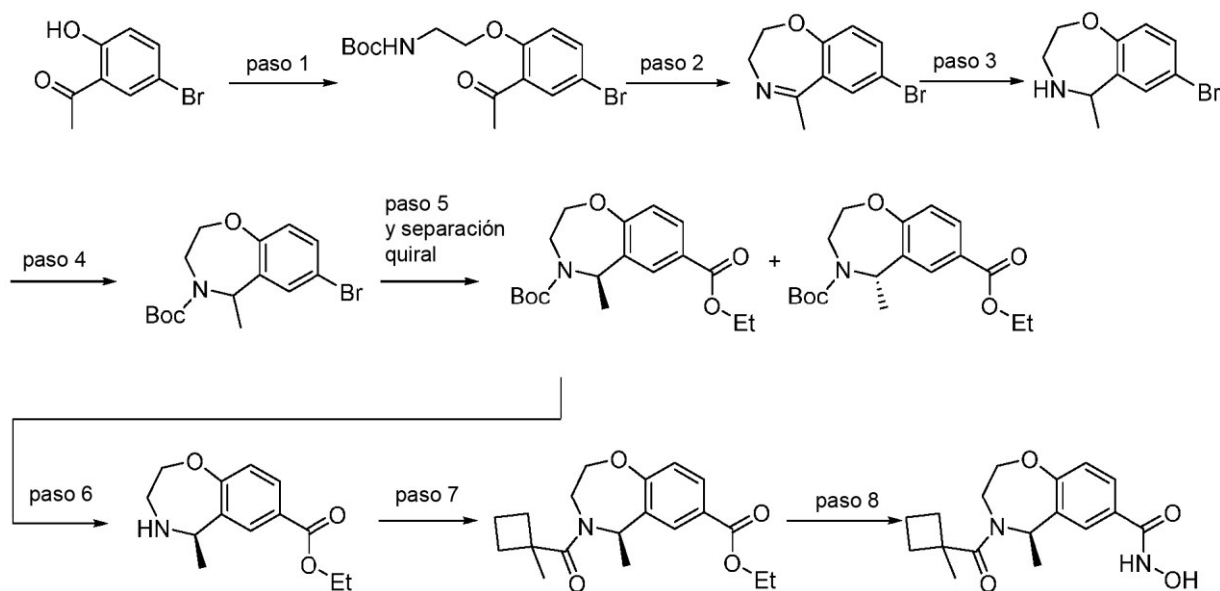
65

Paso 2: **(S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**

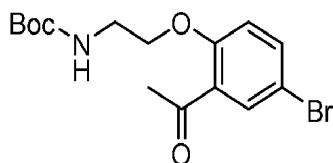


En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó (S)-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo (90 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.), THF/MeOH (4:1, 5 ml), NH₂OH (50% en agua, 910 mg, 13,8 mmol, 60 equiv), NaOH ac. 1N (0,46 ml, 0,46 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 6N a 0° C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Gemini-NX C18 110Å, empaquetado con AXIA, 5 µm, 21,2 x 150 mm; fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5% de B a 57% de B en 8 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (19,7 mg, 23% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.17 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 5.58-5.56 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.75-3.53 (m, 5H), 3.46-3.29 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.70-1.96 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 5H). MS: (ES, m/z): 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 56 - Preparación de (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida



Paso 1: (2-(2-acetil-4-bromofenoxi)etil)carbamato de terc-butilo



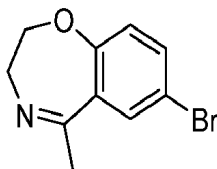
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml, se colocó una solución de 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)etan-1-ona (30 g, 139,51 mmol, 1 equiv.), K₂CO₃ (29 g, 209,83 mmol, 3 equiv), yoduro de potasio (23,2 g, 1 equiv) y N-(2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (37,5 g, 167,34 mmol, 12 equiv) en DMF (150 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió a 0° C y se inactivó con H₂O (50 ml). La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), se lavó con salmuera (5x100 ml)

y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente 0-50% de EtOAc/éter de pet. durante 50 min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (39 g, 78% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 358 [M+H]⁺.

5

Paso-2: 7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina

10

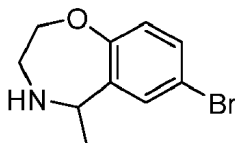


15 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó N-[2-(2-acetil-4-bromofenoxi)etil]carbamato de terc-butilo (20 g, 55,83 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (100 ml) y TFA (20 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido rojo (20 g) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 240 [M+H]⁺.

20

Paso 3: 7-bromo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina

25

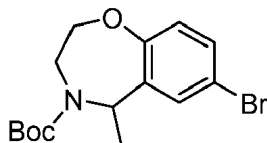


30 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó una solución de 7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina (10 g, 38,74 mmol, 1 equiv.) en MeOH (100 ml), el valor de pH de la solución se ajustó a 7 con acetato de sodio anhidro a 0° C. Luego se añadió Na(CN)BH₃ (7,9 g, 113,52 mmol, 3 equiv) a 0° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se añadieron 20 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 g, 75% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 242 [M+H]⁺.

35

Paso 4: 7-bromo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-4-carboxilato de terc-butilo

40

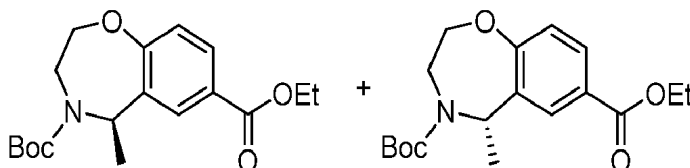


45 En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 7-bromo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (2 g, 8,26 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (20 ml), Et₃N (2,51 g, 24,80 mmol, 3 equiv), dicarbonato de di-terc-butilo (2,71 g, 12,42 mmol, 1,5 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0-30% de EtOAc/éter de pet. durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (2,4 g, 85% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 342 [M+H]⁺.

50

Paso 5: (R)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,7(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 7-etilo

55

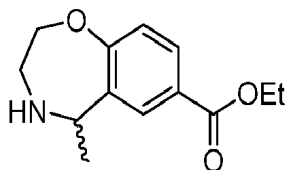


60 En un reactor de tanque a presión de 50 ml, se colocó 7-bromo-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina-4-carboxilato de terc-butilo (2,4 g, 7,01 mmol, 1 equiv.), etanol (40 ml), Et₃N (2,1 g, 20,75 mmol, 3 equiv), y Pd(dppf)Cl₂ (515,1 mg, 0,70 mmol, 0,1 equiv). Se introdujo CO (g) (60 atm) y la solución resultante se agitó durante la noche a 120° C. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0-10% de EtOAc/éter de pet. durante 30 min) para proporcionar la mezcla racémica de los compuestos del título, que se separaron por SFC preparativa (Columna Chiralpak IC OBD, 5 μm, 5 x 250 mm; Fase móvil: 75% de CO₂, 25% de isopropanol; Caudal: 170 ml/min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar los

65

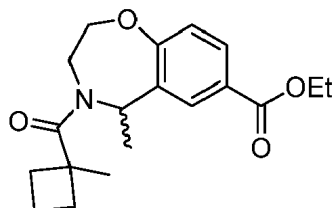
isómeros individuales de los compuestos del título como aceites de color amarillo claro (primer isómero en eluir: 440 mg, rendimiento del 19%; segundo isómero en eluir: 500 mg, rendimiento del 21%). MS: (ES, m/z): 336 $[M+H]^+$.

Paso 6: (R)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxilato de etilo



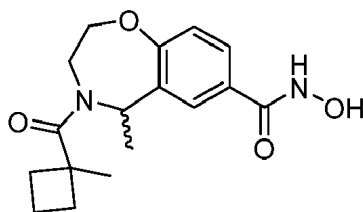
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó el primer isómero en eluir del Paso 5 (R)-5-metil-2,3-dihidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4,7(5H)-dicarboxilato de (4-(terc-butil) 7-etilo (440 mg, 1,31 mmol, 1 equiv), CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente 10-50% de EtOAc/éter de pet. durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (300 mg, 97% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 236 $[M+H]^+$.

Paso 7: (R)-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxilato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó ácido 1-metilciclobutano-1-carboxílico (48,6 mg, 0,43 mmol, 1 equiv.), DMF (2 ml), (R)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxilato de etilo (100 mg, 0,43 mmol, 1 equiv), HATU (194,4 mg, 0,51 mmol, 1,2 equiv) y DIEA (165,2 mg, 1,28 mmol, 3 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con H_2O (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 5 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente 0-30% de EtOAc/éter de pet. durante 25 min) para proporcionar los compuestos del título como un aceite amarillo (80 mg, 57% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 332 $[M+H]^+$.

Paso 8: (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida



En un matraz de fondo redondo de 8 ml, se colocó (R)-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxilato de etilo (40 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) y THF/MeOH (4:1, 1,5 ml). Esto fue seguido de la adición de NaOH ac. IN (0,24 ml, 2 equiv) y NH_2OH (50% en agua, 478 mg, 60 equiv). La solución resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 6N. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Sunfire Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 5% de B a 35% de B en 7 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (11 mg, 22% de rendimiento). 1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 11.22-11.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7-6.92 (d, 2H), 5.73-5.70 (d, 2H), 4.94-4.83 (d, 1H), 4.67-4.60 (d, 1H), 4.40-4.37 (d, 2H), 3.86-3.57 (m, 2H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.63-1.1.45 (m, 4H), 1.36-1.33 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 319 $[M+H]^+$.

Tabla 30: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 56.

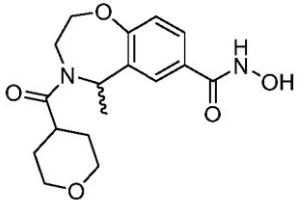
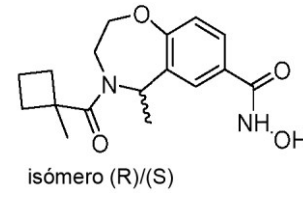
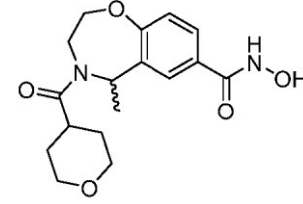
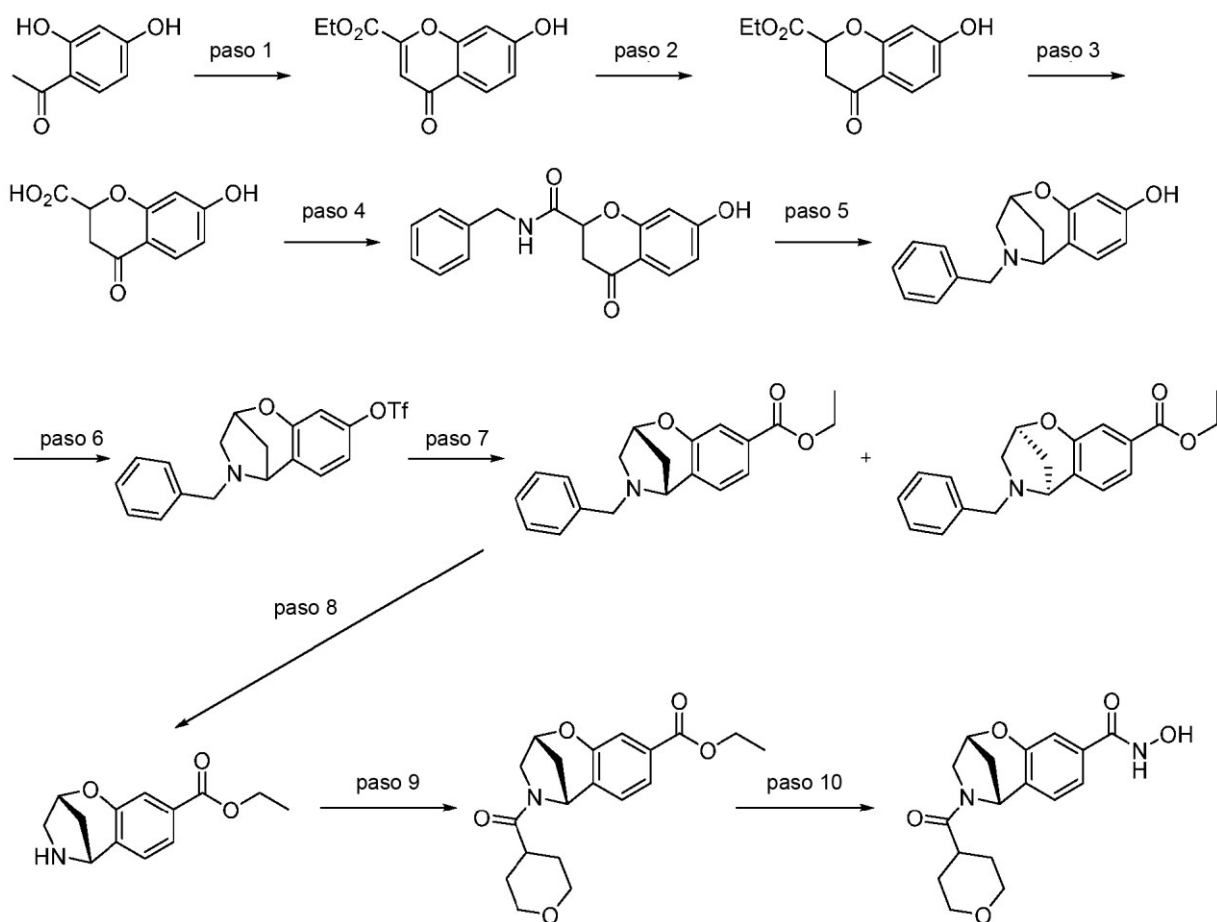
Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.25-11.12 (s, 1H), 8.99-8.94 (s, 1H), 7.87-7.67 (m, 1H), 7.67-7.55 (d, 1H), 7-6.98 (d, 1H), 5.78-5.37 (m, 1H), 4.55-4.09 (m, 2H), 3.88-3.70 (m, 4H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.17-2.87 (m, 1H), 1.63-1.19 (m, 7H)

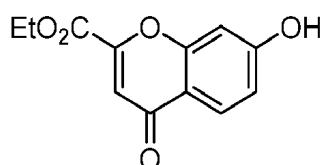
Tabla 31: Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el método del Ejemplo 56, usando el segundo isómero en eluir del producto del Paso 5.

Estructura	M+H Encontrado	¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 319 [M+H] ⁺	11.22-11.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7-6.92 (d, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 4.94-4.83 (d, 0.5H), 4.67-4.60 (m, 0.5H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.86-3.27 (m, 2H), 2.51-2.22 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.36-1.24 (m, 3H)
 <p>isómero (R)/(S)</p>	(ES, <i>m/z</i>): 335 [M+H] ⁺	11.25-11.12 (s, 1H), 9.50-8.50 (br, 1H), 7.87-7.67 (d, 1H), 7.67-7.55 (d, 1H), 7.01-6.98 (d, 1H), 5.76-5.37 (m, 1H), 4.55-4.05 (m, 2H), 3.84-3.30 (m, 6H), 3.11-2.86 (m, 1H), 1.63-1.20 s(m, 7H)

Ejemplo 57 - Preparación de (2R,5R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

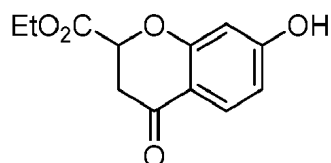


Paso 1: 7-hidroxi-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxilato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se colocó etanol (300 ml). Esto fue seguido de la adición de sodio (18 g, 783 mmol, 6 equiv.) en porciones y se agitó a temperatura ambiente hasta que el sodio se disolvió por completo. A esto se le añadió 1-(2,4-dihroxifenil)etan-1-ona (20 g, 131 mmol, 1 equiv.), en porciones. A la mezcla se le añadió oxalato de dietilo (56 g, 383 mmol, 3 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 2 h a 85° C en un baño de aceite. Luego se añadió HCl 6N (ac.) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en etanol (200 ml). A la solución se le añadió HCl conc. (6 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 85° C en un baño de aceite. El producto se precipitó mediante la adición de EtOAc (50 ml). Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (21 g, 68% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 235 [M+H]⁺.

Paso 2: 7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxilato de etilo

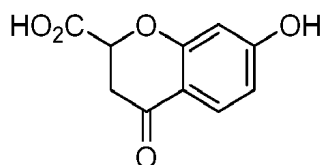


En un reactor de tanque a presión de 1000 ml (10 atm), se colocó una solución de 7-hidroxi-4-oxo-4H-cromeno-2-carboxilato de etilo (10 g, 42,7 mmol, 1 equiv.) en etanol (600 ml) y níquel Raney (2 g). Se introdujo gas de hidrógeno y la solución resultante se agitó durante una noche a 80° C en un baño de aceite. Los sólidos se

filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6 g, 59% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 237 $[M+H]^+$.

5 **Paso 3: ácido 7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxílico**

10



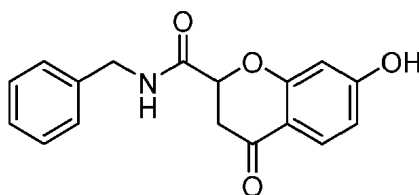
15

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxilato de etilo (12 g, 50,8 mmol, 1 equiv.) en THF (50 ml). Esto fue seguido de la adición de una solución de NaOH (6,1 g, 152 mmol, 3 equiv.) en agua (50 ml) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 1 con HCl 3N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido (10,5 g, rendimiento del 99%) de color amarillo claro. MS: (ES, m/z): 209 $[M+H]^+$.

20

Paso 4: N-bencil-7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxamida

25



30

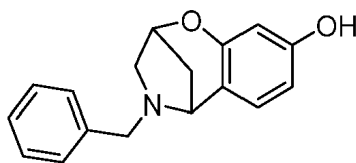
35

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de ácido 7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxílico (10,5 g, 50 mmol, 1 equiv.) en DMF (90 ml). Esto fue seguido de la adición de HATU (23 g, 60 mmol, 1,2 equiv.), en porciones. A esto se le añadió fenilmetanamina (5,9 g, 55 mmol, 1,1 equiv.) y DIEA (19,5 g, 150 mmol, 3 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (300 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 2:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 g, 73% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 298 $[M+H]^+$.

40

Paso 5: 4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepin-8-ol

45



50

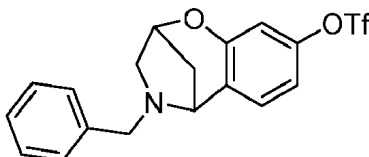
55

En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de solución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio (Red-Al®) (14,6 g, 51 mmol, 3 equiv.) 70% en tolueno). Esto fue seguido de la adición de una solución de N-bencil-7-hidroxi-4-oxocroman-2-carboxamida (5 g, 17 mmol, 1 equiv.) en THF (100 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 70° C en un baño de aceite. La reacción se inactivó luego mediante la adición de solución acuosa saturada de tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1: 2) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1 g, 22% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 268 $[M+H]^+$.

60

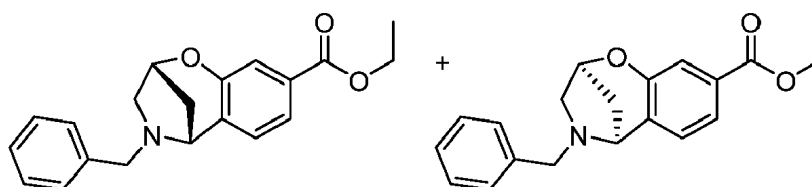
Paso 6: trifluorometanosulfonato de 4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepin-8-ol

65



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepin-8-ol (1,5 g, 5,61 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂ (50 ml) y trietilamina (1,1 g, 10,89 mmol, 2 equiv). A esto le siguió la adición de trifluorometanosulfonato de (trifluorometano)sulfonylo (2,4 g, 8,51 mmol, 1,5 equiv.) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0° C. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua (20 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (1,2 g, 54% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 400 [M+H]⁺.

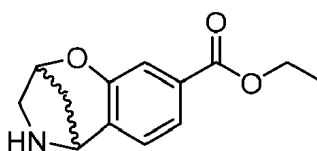
Paso 7: (2R,5R)-4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo y (2S,5S)-4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



En un reactor de tanque a presión de 250 ml (50 atm) purgado y mantenido con una atmósfera de monóxido de carbono, se colocó una mezcla de 4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepin-8-iltrifluorometanosulfonato (2,2 g, 5,51 mmol, 1 equiv) en etanol (180 ml), trietilamina (1,7 g, 16,80 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,45 g, 0,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120° C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:5) para proporcionar una mezcla racémica de los compuestos del título como un aceite amarillo claro (1,2 g, 67% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 7.55-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.94-6.81 (m, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.35-2.11 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: (ES, *m/z*): 324 [M+H]⁺.

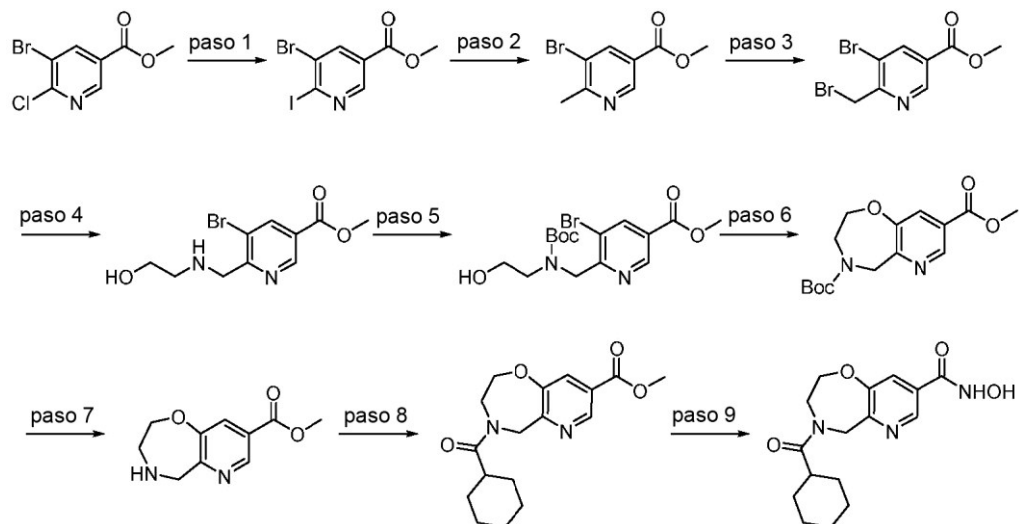
Se separaron 800 mg de la mezcla racémica por SFC preparativa (Columna: Chiralpak AD-H, 5 μm, 5x25 cm; Fase móvil A: CO₂, Fase móvil B: MeOH (0,2% de *N,N*-dietilanilina); Caudal: 150 ml/min; Detector, UV 254 nm) para proporcionar los isómeros individuales de los compuestos del título como aceites de color amarillo claro (primer isómero en eluir: 360 mg; segundo isómero en eluir: 430 mg). MS: (ES, *m/z*): 324 [M+H]⁺.

Paso 8: (2R,5R)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



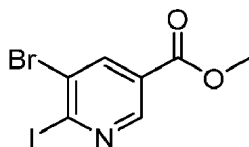
En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera de hidrógeno, se colocó una solución del primer isómero en eluir del Paso 7 ((2R,5R)-4-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo) (80 mg, 0,25 mmol, 1 equiv) en MeOH (5 ml) y paladio sobre carbono. Se introdujo gas de hidrógeno y la solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (50 mg, 87% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 234 [M+H]⁺.

Paso 9: (2R,5R)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de etilo



5 **Paso-1: 5-bromo-6-yodopiridina-3-carboxilato de metilo**

10



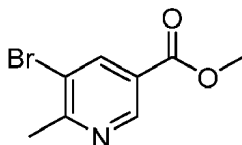
15

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se colocó 5-bromo-6-cloropiridina-3-carboxilato de metilo (11 g, 43,92 mmol, 1 equiv.), MeCN (330 ml), yoduro de trimetilsililo (8,767 g, 1 equiv) y yoduro de sodio (19,7 g, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 25° C y luego se concentró. El residuo se diluyó con H₂O (300 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con NaOH 2N. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (16 g) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 250 [M+H]⁺.

20

Paso-2: 5-bromo-6-metilpiridina-3-carboxilato de metilo

25



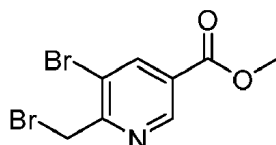
30

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-bromo-6-yodopiridina-3-carboxilato de metilo (6 g, 17,55 mmol, 1 equiv.), 1,4-dioxano (60 ml), trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (15 ml, 50% en THF, 3 equiv.), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,44 g, 0,1 equiv.) y carbonato de potasio (7,34 g, 53,10 mmol, 3 equiv.). La solución resultante se agitó durante 72 h a 75° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3 g, 74% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 230 [M+H]⁺.

35

Paso 3: 5-bromo-6-(bromometil) piridin-3-carboxilato de metilo

40



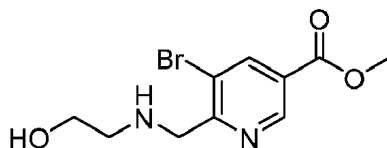
45

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-bromo-6-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (3 g, 13,04 mmol, 1 equiv.), CCl₄ (60 ml), NBS (2,435 g, 13,68 mmol, 1,05 equiv) y peróxido de benzoilo (158 mg, 0,62 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Los

sólidos se filtraron. El filtrado se concentró y se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (2,5 g) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 310 [M+H]⁺.

5 **Paso 4: 5-bromo-6-(((2-hidroxiethyl)amino)metil)piridina-3-carboxilato de metilo**

10



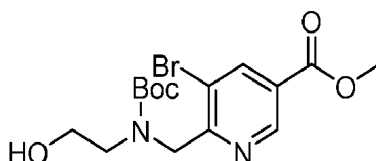
15

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó MeCN (50 ml), 2-aminoetan-1-ol (990 mg, 16,21 mmol, 2 equiv.) y carbonato de potasio (2,26 g, 16,32 mmol, 2 equiv.). Esto fue seguido de la adición de una solución de 5-bromo-6-(bromometil)piridina-3-carboxilato de metilo (2,5 g, 4,86 mmol, 1 equiv. 60%) en MeCN (20 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 2 h adicionales a 0° C. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,7 g, 50% de rendimiento) de color amarillo. MS: (ES, *m/z*): 289 [M+H]⁺.

20

Paso 5: 5-bromo-6-(((terc-butoxicarbonil)(2-hidroxiethyl)amino)metil)nicotinato de metilo

25



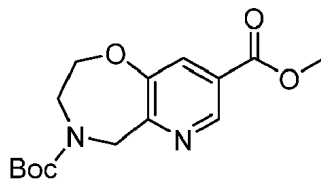
30

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 5-bromo-6-(((2-hidroxiethyl)amino)metil)piridina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,73 mmol, 1 equiv.), THF (10 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (416 mg, 1,91 mmol, 1,10 equiv), y Et₃N (350 mg, 3,47 mmol, 2 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25° C y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo verdoso (0,55 g, 82% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 389 [M+H]⁺.

35

Paso 6: 2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-metilo

40



45

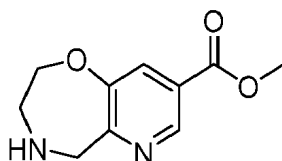
En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó Pd(OAc)₂ (87 mg, 0,39 mmol, 0,05 equiv.), Johnphos (0,184 g, 0,08 equiv.), Cs₂CO₃ (3,784 g, 11,61 mmol, 1,5 equiv) y 1,4-dioxano (30 ml). Esto fue seguido de la adición de una solución de 5-bromo-6-(((terc-butoxicarbonil)(2-hidroxiethyl)amino)metil)nicotinato de metilo (3 g, 7,71 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 95° C en un baño de aceite. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La solución resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (1,2 g, 50% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 309 [M+H]⁺.

50

55

Paso 7: 2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

60



65

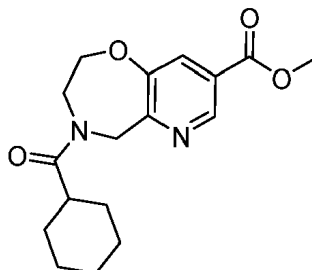
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 2,3-dihidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-4,8(5H)-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 8-metilo (1,2 g, 3,89 mmol, 1 equiv., CH₂Cl₂ (40 ml) y TFA (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25° C. El valor de pH de la solución se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio. La solución se

secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH, 10:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (0,6 g, 74% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.12-4.08 (t, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.30-3.17 (t, 2H). MS: (ES, *m/z*): 209 [M+H]⁺.

5

Paso 8: 4-(ciclohexanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo

10



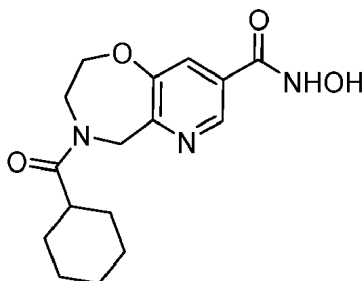
15

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (50 mg, 0,24 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml), cloruro de ciclohexanocarbonilo (38 mg, 0,26 mmol, 1,1 equiv) y Et₃N (72 mg, 0,71 mmol, 3 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 25° C y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (60 mg, 78% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 319 [M+H]⁺.

20

Paso 9: 4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

30



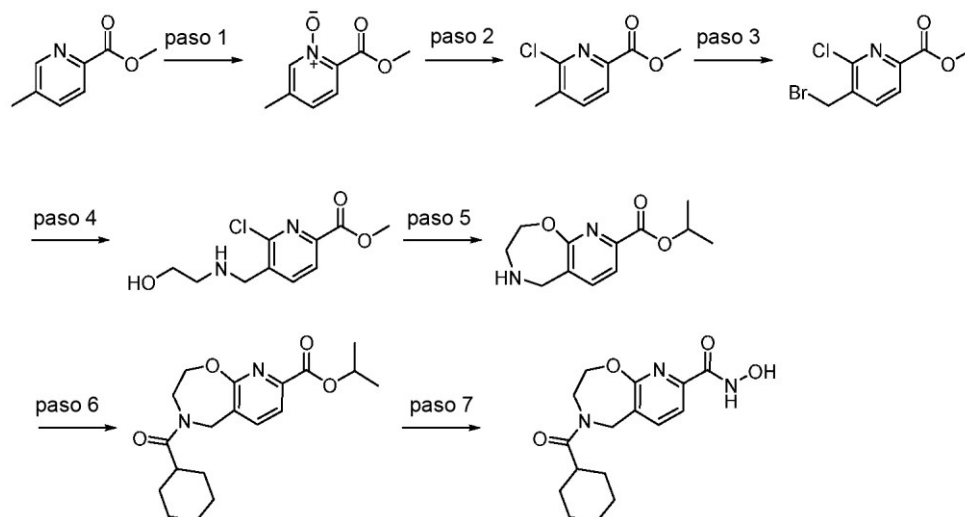
35

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó 4-(ciclohexanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (68 mg, 0,21 mmol, 1 equiv.), THF/MeOH (4:1, 2,5 ml), NaOH ac. 1 N (0,428 ml, 2 equiv.) y NH₂OH (50% en agua, 0,212 ml, 30 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25° C. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 1N. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: HSS C18 OBD, 1,8 μm, 2,1 x50 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; Fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min.; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 2 min, mantenido 0,6 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (47 mg, 70% de rendimiento). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.34 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 4.84 (d, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.54 (t, 1H), 3.88 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.52 (s, 4H), 1.37 (s, 1H), 1.06-1.26 (m, 5H). MS: (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺.

40

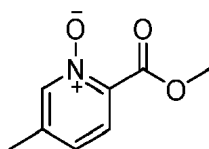
Ejemplo 59 - Preparación de 4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

50



5 **Paso-1: 1-óxido de 2-(metoxicarbonil)-5-metilpiridina**

10



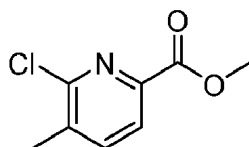
15

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l, se colocó 5-metilpicolinato de metilo (43,7 g, 289 mmol, 1 equiv) y CH_2Cl_2 (1 l). Esto fue seguido de la adición de ácido 3-clorobenceno-1-carboperoxoico (106 g, 614 mmol, 2 equiv.) en varios lotes a 0° C. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego con Na_2SO_3 sat. ac. (500 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución solución de NaHCO_3 sat. ac. (400 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se recristalizó a partir de éter de pet.: CH_2Cl_2 (20:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (40 g, 83% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Paso-2: 6-cloro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo

25

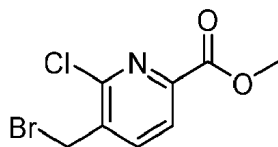


30

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1-óxido de 2-(metoxicarbonil)-5-metilpiridina (10 g, 59,82 mmol, 1 equiv.) y cloroformo (50 ml), seguido de la adición de tricloruro de fosforilo (42,2 ml, 9 equiv.) gota a gota con agitación. La solución resultante se agitó durante la noche a 80° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío y luego se inactivó con agua (20 ml). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con K_2CO_3 (10% en agua) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (3 x 20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-10% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (7 g, 57% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 7.96-8.02 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.41-2.51 (m, 3H). MS: (ES, m/z): 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35

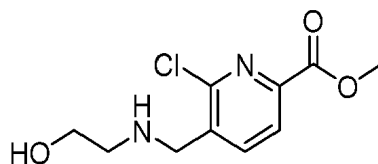
Paso-3: 5-(bromometil)-6-cloropiridina-2-carboxilato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se

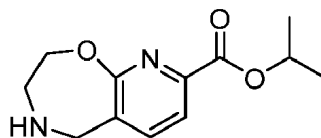
colocó 6-cloro-5-metilpiridina-2-carboxilato de metilo (4,2 g, 22,63 mmol, 1 equiv.), peróxido de benzoilo (549,9 mg, 2,27 mmol, 0,1 equiv), NBS (4,04 g, 22,70 mmol, 1 equiv) y CCl₄ (35 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80° C en un baño de aceite. La reacción se concentró al vacío y se inactivó con agua (20 ml), luego se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 20 ml), y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,5 g, 38% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 265 [M+H]⁺.

Paso 4: 6-cloro-5-(((2-hidroxietil)amino)metil)picolinato de metilo



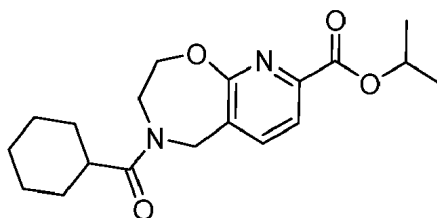
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 2-aminoetan-1-ol (1,4 g, 22,89 mmol, 2 equiv.) en MeCN (20 ml) y K₂CO₃ (4,74 g, 34,03 mmol, 3 equiv). Esto fue seguido de la adición de una solución de 5-(bromometil)-6-cloropiridina-2-carboxilato de metilo (3 g, 11,34 mmol, 1 equiv) en MeCN (10 ml) gota a gota con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,5 g, 49% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 245 [M+H]⁺.

Paso 5: 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de isopropilo



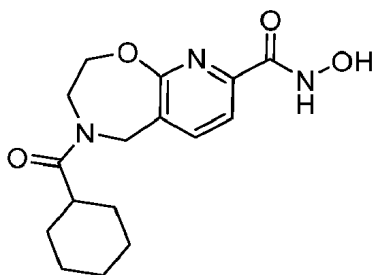
En un tubo sellado de 20 ml, se colocó 6-cloro-5-(((2-hidroxietil)amino)metil)picolinato de metilo (1 g, 4,09 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (1,103 g, 7,98 mmol, 2 equiv.), isopropanol (10 ml) y CuI (156 mg, 0,82 mmol, 0,2 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110° C en un baño de aceite. La reacción se inactivó luego con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (148 mg, 14% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 237 [M+H]⁺.

Paso 6: 4-(ciclohexanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de isopropilo



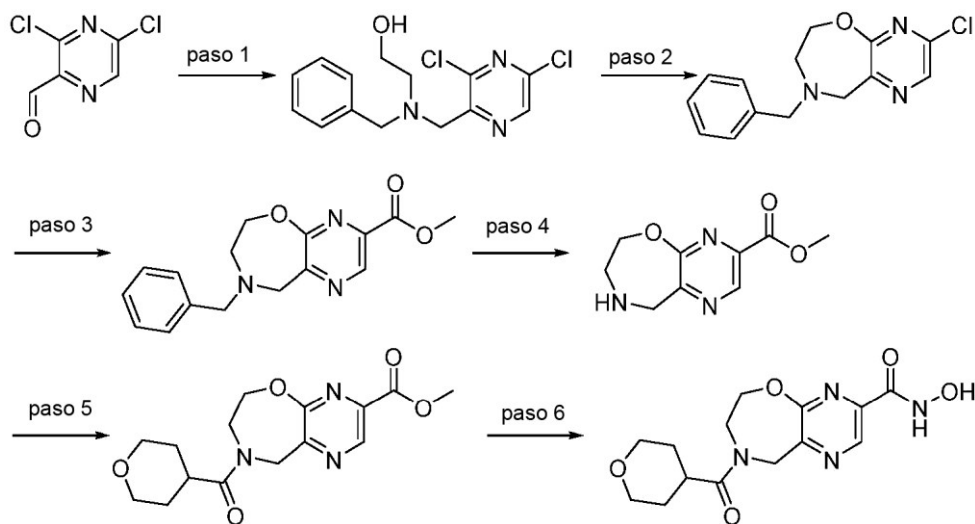
En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de isopropilo (38 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.), cloruro de ciclohexanocarbonilo (24,88 mg, 0,17 mmol, 1,05 equiv), CH₂Cl₂ (10 ml) y Et₃N (18 mg, 0,18 mmol, 1,1 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0° C. La reacción se inactivó luego con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente 0-10% de MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 32% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 347 [M+H]⁺.

Paso 7: 4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

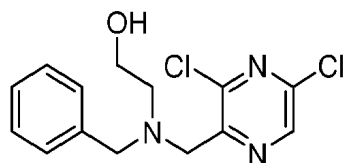


En un vial de 8 ml, se colocó una solución de 4-(ciclohexanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de isopropilo (18 mg, 0,05 mmol, 1 equiv) en THF/MeOH (2 ml, 4:1), NH_2OH (50% en agua, 604 mg, 9,15 mmol, 176 equiv), NaOH ac. 1N (0,104 ml, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se enfrió a 0° C y el valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 6N. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna HSS C18 OBD, 1,8 μm , 2,1 x 50 mm; Fase móvil A: agua/TFA al 0,05%; Fase móvil B: MeCN/TFA al 0,05%; caudal: 0,7 ml/min.; Gradiente: 5% de B a 95% de B en 2 min, mantenido 0,6 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido rosa (8 mg, 37% de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.21 (s, 1H), 8.96-9.02 (br s, 1H), 8.03-8.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 16$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.36-4.39 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3.84-3.94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 2.61-2.67 (m, 1H), 1.60-1.65 (m, 4H), 1.04-1.38 (m, 6H). MS: (ES, m/z): 320 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

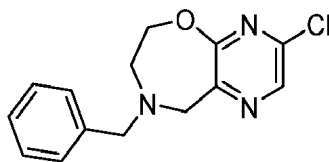
Ejemplo 60 - Preparación de N-hidroxi-8-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida



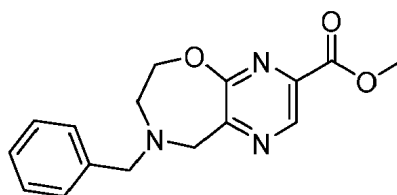
Paso-1: 2-(bencil((3,5-dicloropirazin-2-il)metil)amino)etan-1-ol



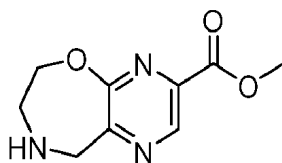
En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó 3,5-dicloropirazina-2-carbaldehído (8 g, 45,20 mmol, 1 equiv.), 2-(bencilamino)etan-1-ol (6,85 g, 45,32 mmol, 1 equiv), ácido acético (13 ml) y THF (200 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (19,25 g, 2 equiv.) en porciones a 0° C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con H_2O (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 4:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite rojo (6,71 g, 48% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso-2: 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina

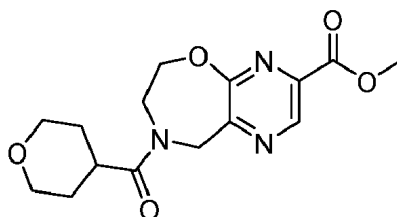
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 2-(bencil((3,5-dicloropirazin-2-il)metil)amino)etan-1-ol (6,7 g, 21,46 mmol, 1 equiv) en THF (200 ml). Esto fue seguido de la adición de t-BuOK (2,88 g, 1,2 equiv.) en porciones a 0° C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0° C en un baño de hielo. Luego se inactivó la reacción con H₂O (30 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (3,2 g, 54% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 276 [M+H]⁺.

Paso-3: 8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo

En un reactor de tanque a presión de 20 ml, se colocó 8-bencil-3-cloro-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina (2 g, 7,25 mmol, 1 equiv.) en MeOH (10 ml), Et₃N (2,2 g, 21,74 mmol, 3 equiv) y Pd(dppf)Cl₂ (520 mg, 0,71 mmol, 0,1 equiv). A lo anterior se le introdujo CO (g) (30 atm). La solución resultante se agitó durante la noche a 90° C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:2) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,7 g, 78% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 300 [M+H]⁺.

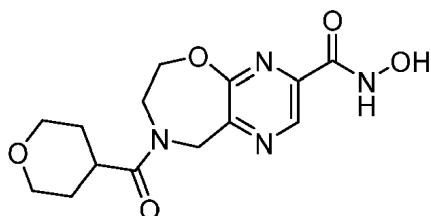
Paso 4: 6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 8-bencil-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo (800 mg, 2,67 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (30 ml). Esto fue seguido de la adición lenta de cloro(1-cloroetoxi)metanona (800 mg, 5,60 mmol, 2,09 equiv.) a 0° C durante 10 min. La solución resultante se agitó durante 4 h a 80° C en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío. A esto se le añadió luego MeOH (50 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 80° C en un baño de aceite. Los sólidos se recogieron por filtración. El producto bruto se purificó por recristalización en MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg, 89% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

Paso 5: 8-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo

En un vial de 8 ml, se colocó 6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0,48 mmol, 1 equiv.), Et₃N (144,8 mg, 1,43 mmol, 2,98 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml). A esto se añadió cloruro de oxano-4-carbonilo (141,6 mg) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de pet., 1:3) para proporcionar el compuesto del título como un sólido verde (80 mg, 52% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 322 [M+H]⁺.

Paso 6: N-hidroxi-8-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida

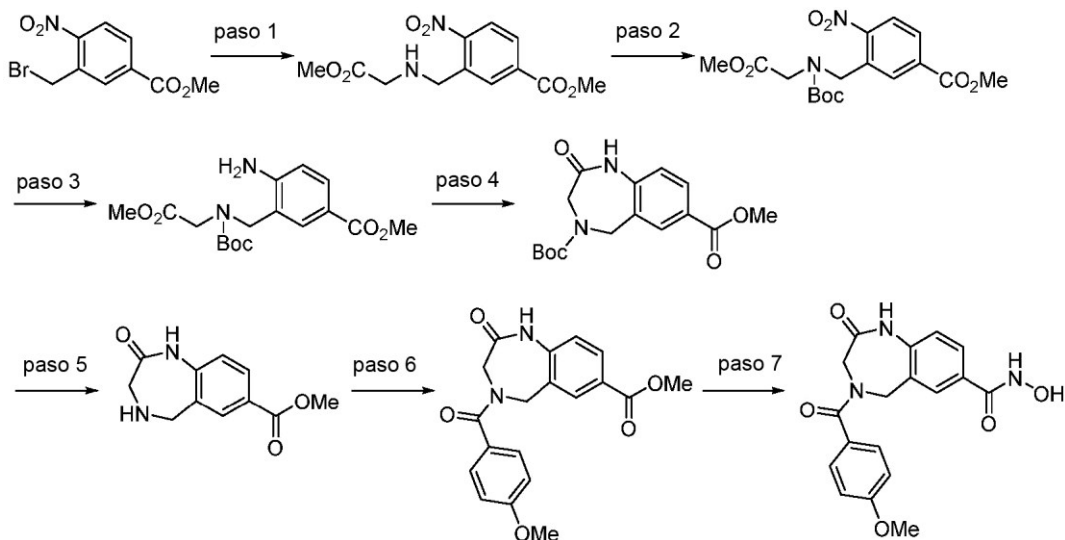


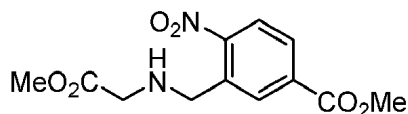
En un vial de 8 ml, se colocó 8-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxilato de metilo (80 mg, 0,25 mmol, 1 equiv), THF/MeOH (4:1, 1,5 ml), NH₂OH (50% en agua, 1,97 g, 29,85 mmol, 120 equiv), NaOH ac. 1N (0,50 ml, 0,50 mmol, 2 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 6 con HCl 6N a 0° C. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Columna: Xbridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 50 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,05%; fase móvil B: MeCN; caudal: 0,7 ml/min; Gradiente: 5% de B a 20% de B en 7 min; Detector, UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 38% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 11.45 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.71-8.68 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.99-2.82 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 3H), 1.28-1.25 (m, 1H). MS: (ES, *m/z*): 323 [M+H]⁺.

Tabla 33: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 60.

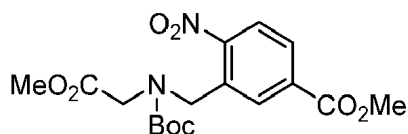
Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 321 [M+H] ⁺	11.52 (br s, 1H), 8.71-8.67 (d, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.90(s, 1H), 4.63-4.56 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 2.66-2.62 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.35-1.11 (m, 6H)

Ejemplo 61 - Preparación de N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxamida (proporcionado por para referencia)

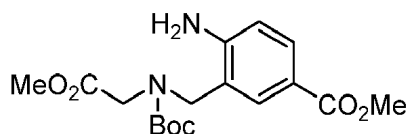


Paso 1: 3-(((2-metoxi-2-oxoetil)amino)metil)-4-nitrobenzoato de metilo

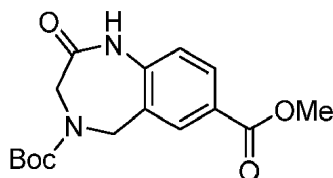
En un matraz de fondo redondo de 250 ml que se había purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 2-aminoacetato de metilo (12 g, 135 mmol, 1,5 equiv.), 3-(bromometil)-4-nitrobenzoato de metilo (12 g, 26 mmol, 1 equiv), DIEA (32 ml, 3 equiv) y DMF (120 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó luego mediante la adición de agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml). La mezcla orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente 1:10 a 1:1 EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,9 g, 66% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 283 [M+H]⁺.

Paso 2: 3-(((terc-butoxicarbonil)(2-metoxi-2-oxoetil)amino)metil)-4-nitrobenzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 3-(((2-metoxi-2-oxoetil)amino)metil)-4-nitrobenzoato de metilo (4,7 g, 16,8 mmol, 1 equiv.), CH₂Cl₂ (100 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (4,4 g, 20,2 mmol, 1,2 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (82 mg, 0,67 mmol, 0,04 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente 1:10 a 1:1 EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,8 g, 44% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 283 [M-Boc+H]⁺.

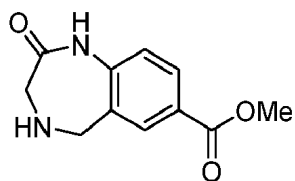
Paso 3: 4-amino-3-(((terc-butoxicarbonil)(2-metoxi-2-oxoetil)amino)metil)benzoato de metilo

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocaron 3-(((terc-butoxicarbonil)(2-metoxi-2-oxoetil)amino)metil)-4-nitrobenzoato de metilo (2,8 g, 7,3 mmol, 1 equiv.), MeOH (30 ml) y paladio sobre carbono (280 mg). La solución resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente bajo un globo de H₂. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (1,9 g, 74% de rendimiento). MS: (ES, *m/z*): 253 [M-Boc+H]⁺.

Paso 4: 2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepina-4,7-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 7-metilo

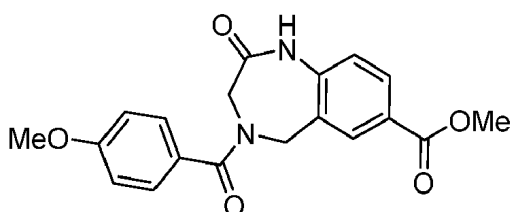
En un matraz de fondo redondo de 250 ml que se había purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 4-amino-3-(((terc-butoxicarbonil)(2-metoxi-2-oxoetil)amino)metil)benzoato de metilo (1,9 g, 7,5 mmol, 1 equiv), THF (100 ml) e hidruro de sodio (239 mg, 10 mmol, 1,3 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vertió en agua/hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto bruto se recrystalizó en éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,5 g, 21% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 10.34-10.41 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.27-4.53 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

Paso 5: 2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo



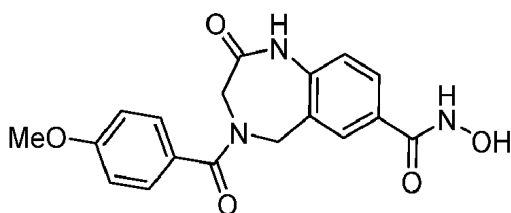
En un matraz de fondo redondo de 500 ml que se había purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron 2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepina-4,7-dicarboxilato de 4-(terc-butil) 7-metilo (12 g, 37 mmol, 1 equiv) y HCl 4N en dioxano (360 ml). La solución resultante se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío y se lavó con éter dietílico (300 ml) para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl como un sólido blanco (9,5 g, rendimiento del 99%). MS: (ES, m/z): 221 [M+H]⁺.

Paso 6: 4-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo.



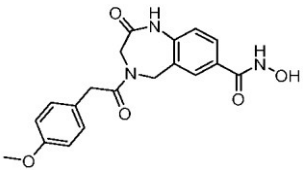
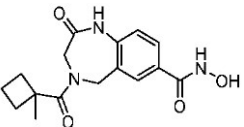
A una solución de ácido 4-metoxibenzoico (20 mg, 0,136 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1,4 ml) se añadieron DMC (27,7 mg, 0,164 mmol, 1,2 equiv), DIEA (60 μ l, 0,341 mmol, 2,5 equiv) y clorhidrato de 2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo (35 mg, 0,136 mmol, 1 equiv.). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La solución se filtró y se concentró. Este material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente 20-80% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (29,7 mg, 62% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 355 [M+H]⁺.

Paso 7: N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxamida

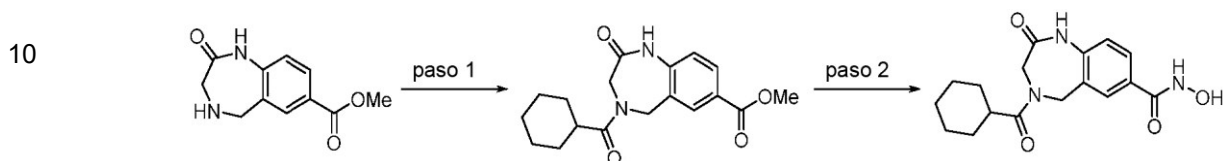


A una solución de 4-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo (29 mg, 0,082 mmol, 1 equiv.) en MeOH/THF (1:4, 1,6 ml) se añadieron NH₂OH (50% en H₂O, 200 μ l, 3,27 mmol, 40 equiv) y NaOH ac. 2N (82 μ l, 0,164 mmol, 2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron NH₂OH (50% en H₂O, 90 μ l) y NaOH ac. 2N (90 μ l) adicionales y la reacción se agitó a 30° C durante 2 días. La reacción se acidificó con HCl 2N. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Columna XBridge RP C18 OBD, 5 μ m, 19 x 50 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: MeCN/ácido fórmico al 0,1%; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 5% de B a 70% de B en 7 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (4,9 mg, 17% de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.34-10.41 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.27-4.53 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.20 (s, 6H).

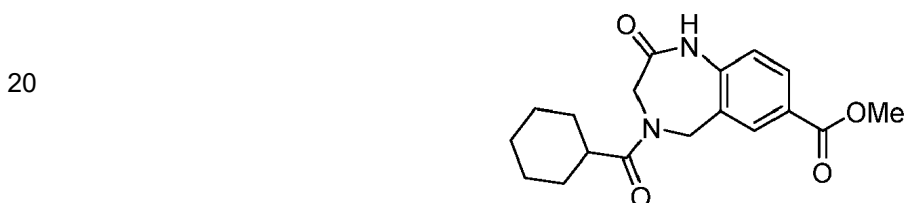
Tabla 34: El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el método del Ejemplo 61.

Estructura	M+H Encontrado	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm)
	(ES, <i>m/z</i>): 370 [M+H] ⁺	11.15 (brs, 1H), 10.26 (br s, 1H), 9 (br s, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 1H), 6.94-7.14 (m, 3H), 6.72-6.79 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58-3.64 (m, 2H)
	(ES, <i>m/z</i>): 318 [M+H] ⁺	

5 **Ejemplo 62 - Preparación de 4-(ciclohexanocarboxil)-N-hidroxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-7-carboxamida** (proporcionado como referencia)

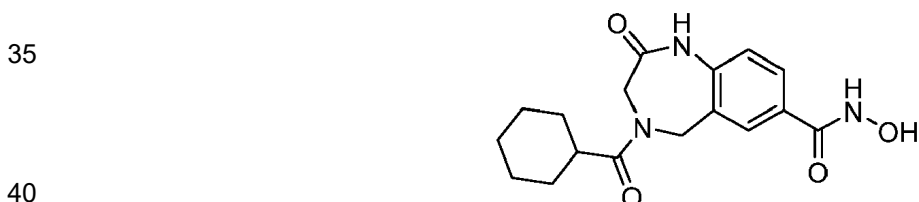


15 **Paso 1: 4-(ciclohexanocarboxil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo**



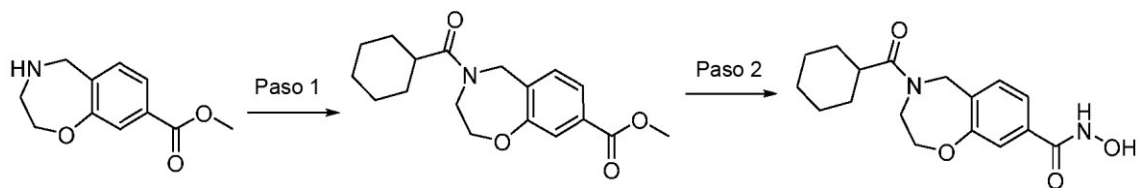
25 A una solución de 2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo (62,5 mg, 0,284 mmol, 1 equiv.) en DMF (1,5 ml) se añadió ácido ciclohexanocarboxílico (38,2 mg, 0,298 mmol, 1,05 equiv), DIEA (149 µl, 0,851 mmol, 3 equiv.) y HBTU (124 mg, 0,326 mmol, 1,1 equiv). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua y el precipitado que se formó se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (94 mg) que se usó sin purificación adicional. MS: (ES, *m/z*): 331 [M+H]⁺.

30 **Paso 2: 4-(ciclohexanocarboxil)-N-hidroxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina-7-carboxamida**



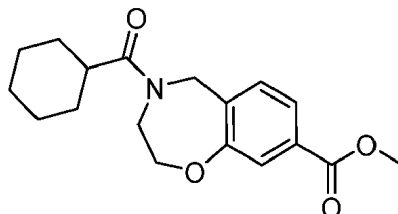
40 A una solución de 4-(ciclohexanocarboxil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxilato de metilo (94 mg, 0,285 mmol) en MeOH (750 µl) y THF (3 ml) se añadió NH₂OH (50% en H₂O, 1,48 ml, 24,2 mmol, 85 equiv) y NaOH ac. 2N (285 µl, 0,569 mmol, 2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se purificó directamente por HPLC preparativa (Columna XBridge RP C18 OBD, 5 µM, 19 x 50 mm; Fase móvil A: agua/ácido fórmico al 0,1%; fase móvil B: MeCN/ ácido fórmico al 0,1%; caudal: 20 ml/min; Gradiente: 2% de B a 50% de B en 7 min; Detector: UV 254, 220 nm) para proporcionar el compuesto del título (1,7 mg, 2% de rendimiento en 2 pasos). MS: (ES, *m/z*): 332 [M+H]⁺.

50 **Ejemplo 63 - Preparación de 4-(ciclohexanocarboxil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida**



5 **Paso 1: 4-(ciclohexanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo**

10



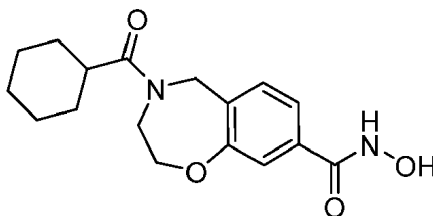
15

Se cargó un vial de reacción de 2 ml con 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo (0,2M en 1,2-dicloroetano, 150 μ l, 30 μ mol) y ácido ciclohexanocarboxílico (0,2 M en N,N-dimetilacetamida/ Et_3N al 10%, 165 μ l, 33 μ mol). Se añadió una solución de DMC (0,2 M en 1,2-dicloroetano, 165 μ l, 33 μ mol) y el vial se selló y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con salmuera (500 μ l) y se extrajo con EtOAc (2 x 600 μ l). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad a presión reducida.

20

Paso 2: 4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida

25



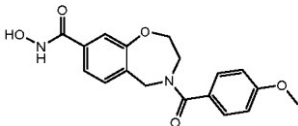
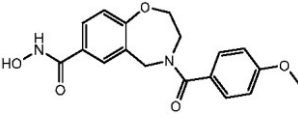
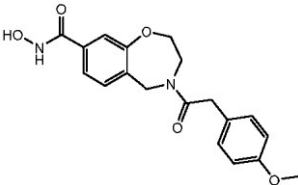
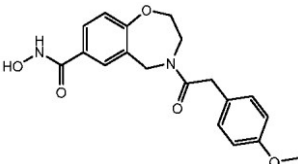
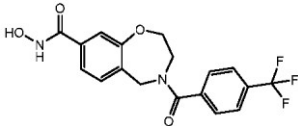
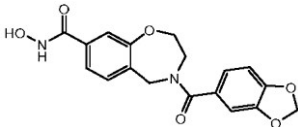
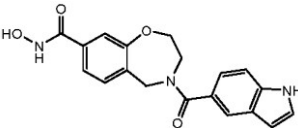
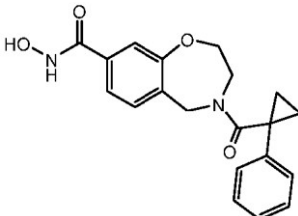
30

35

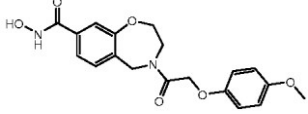
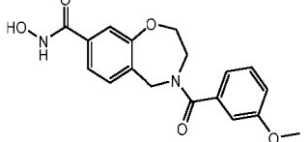
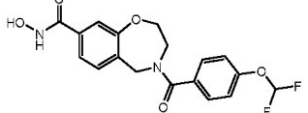
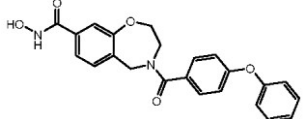
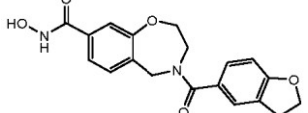
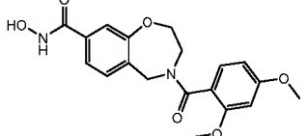
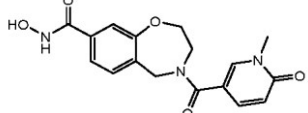
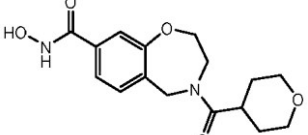
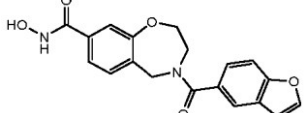
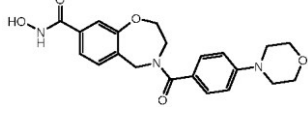
Se añadió solvente mixto de THF/MeOH (3:1, 180 μ l) al vial de 4-(ciclohexanocarbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxilato de metilo y se agitó a 50° C durante 15 minutos para disolver el residuo. Se añadió NH_2OH (50% en agua, 125 l) seguido de NaOH ac. 1N (85 μ l) y el vial se selló y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (500 μ l) y luego se purificó por HPLC para producir el compuesto del título (1,9 mg, 30% de rendimiento). MS: (ES, m/z): 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40

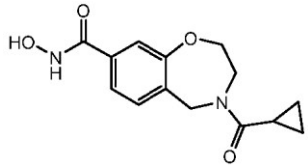
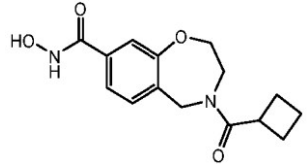
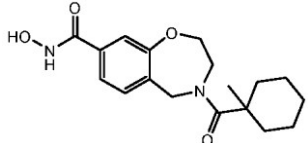
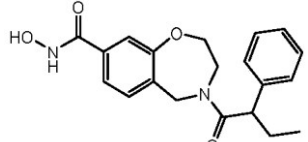
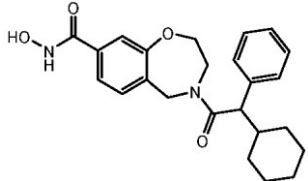
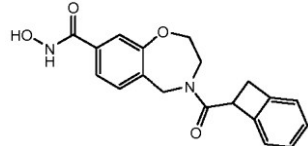
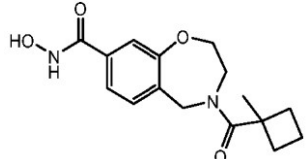
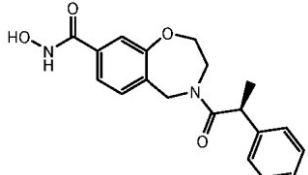
Tabla 35: Los siguientes compuestos se prepararon mediante el método de síntesis paralela del Ejemplo 63.

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	343
	343
	357
	357
	381
	357
	352
	353

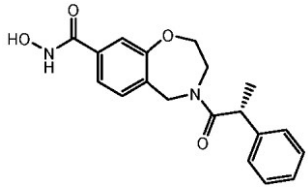
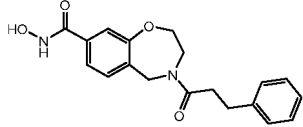
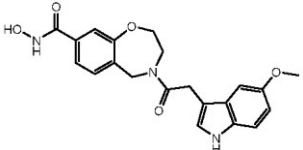
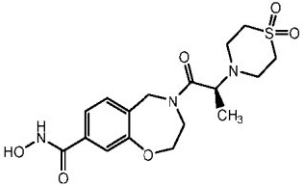
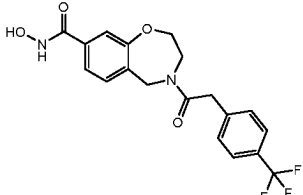
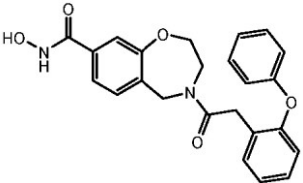
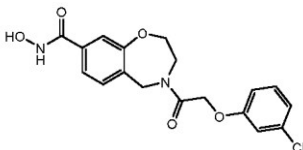
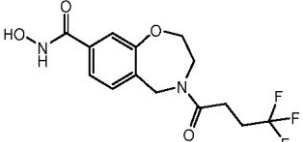
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	373
	343
	379
	405
	355
	373
	344
	321
	353
	398

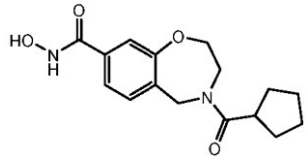
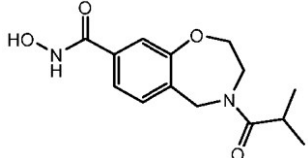
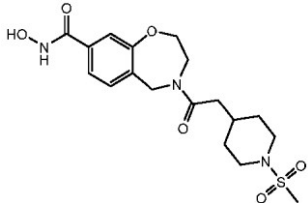
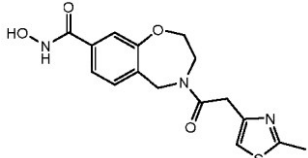
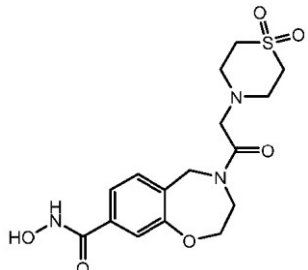
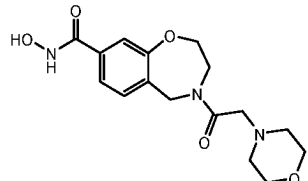
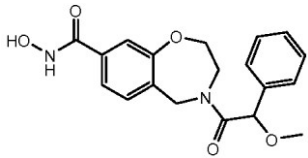
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	277
	291
	333
	355
	409
	339
	305
	341

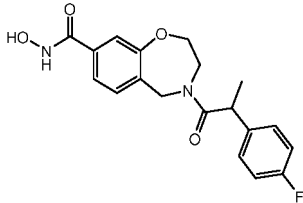
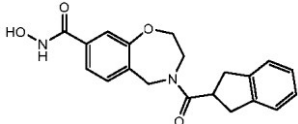
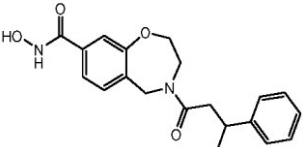
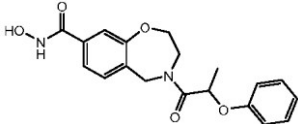
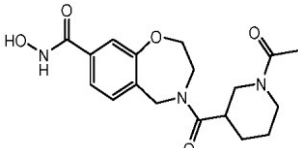
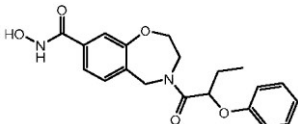
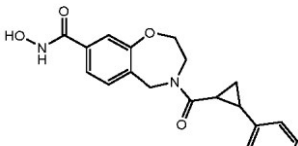
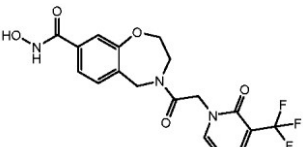
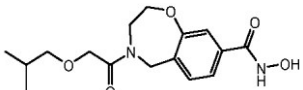
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	341
	341
	396
	398
	395
	419
	377
	333

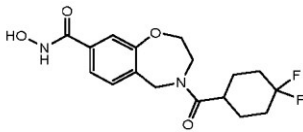
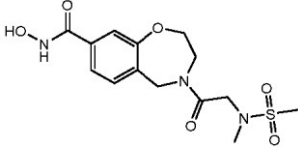
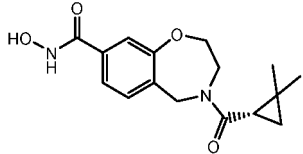
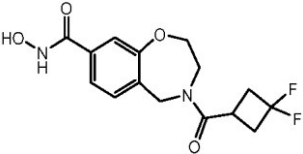
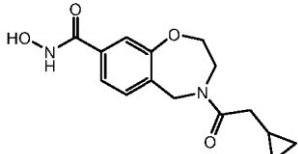
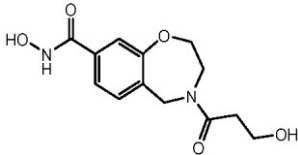
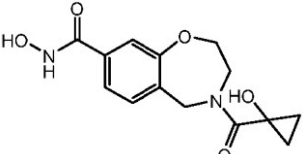
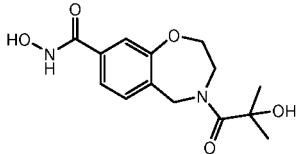
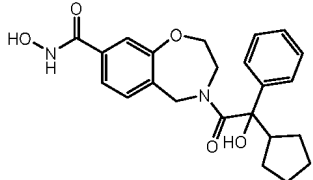
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	305
	279
	412
	348
	384
	336
	357

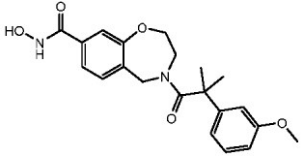
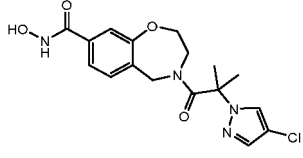
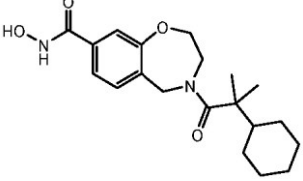
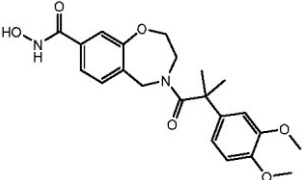
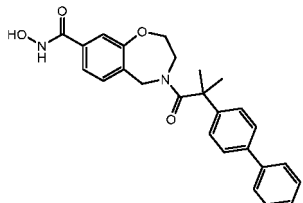
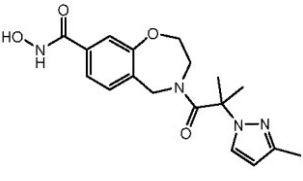
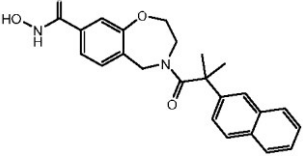
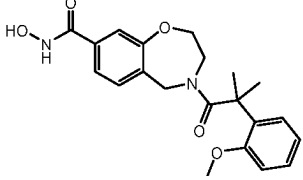
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	359
	353
	355
	357
	362
	370
	353
	412
	323

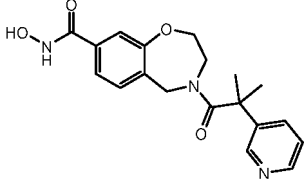
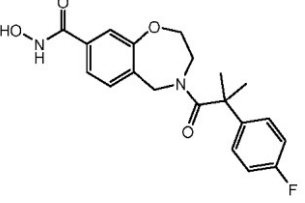
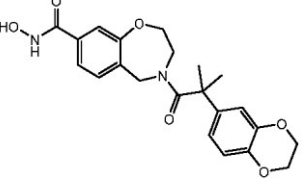
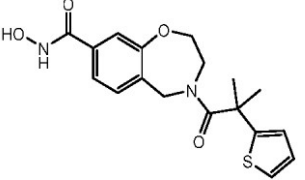
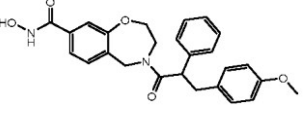
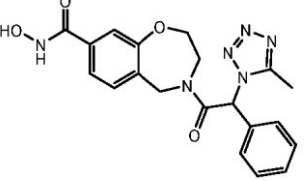
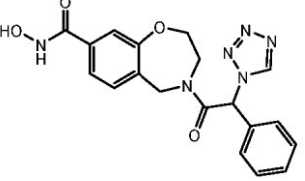
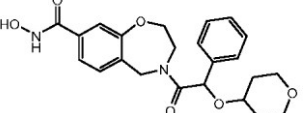
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	355
	358
	305
	327
	291
	281
	293
	295
	411

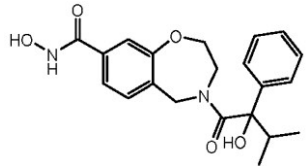
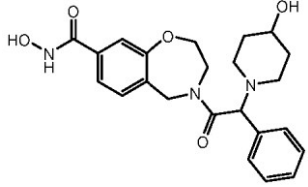
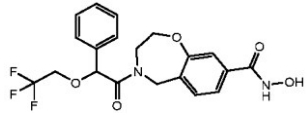
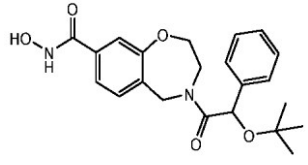
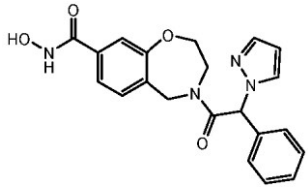
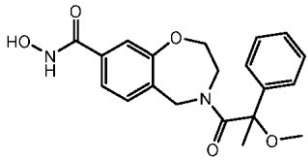
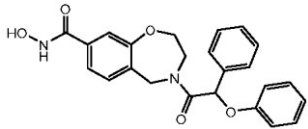
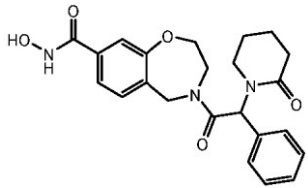
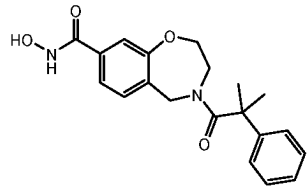
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	385
	379
	361
	415
	431
	359
	405
	385

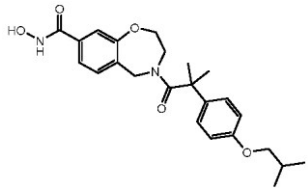
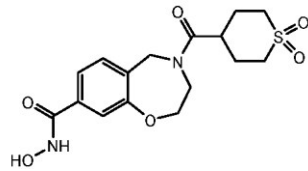
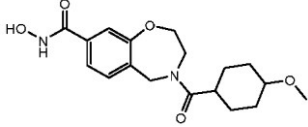
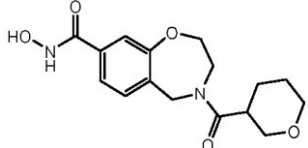
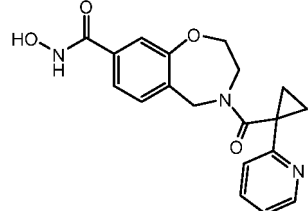
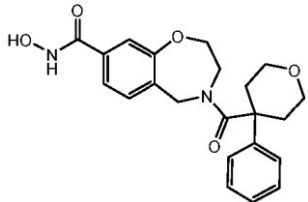
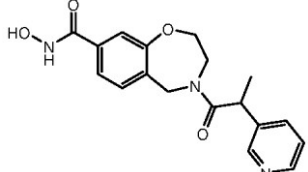
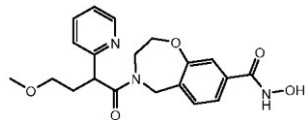
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	356
	373
	413
	361
	447
	409
	395
	427

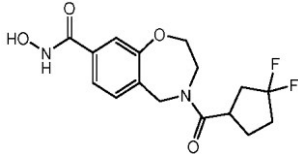
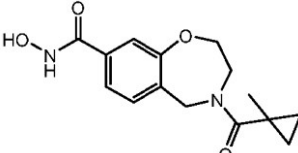
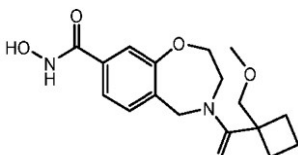
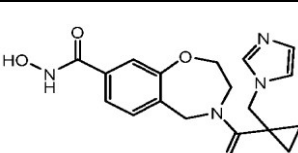
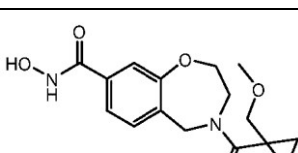
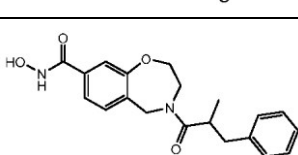
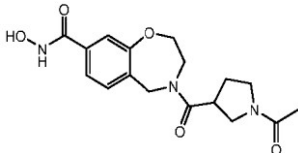
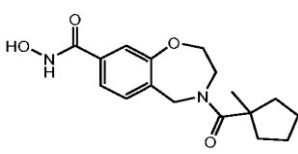
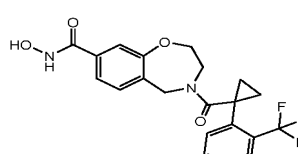
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	385
	426
	425
	399
	393
	371
	419
	424
	355

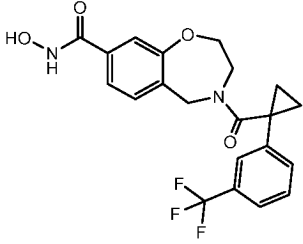
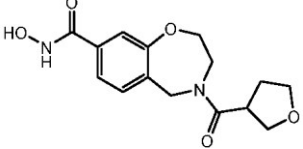
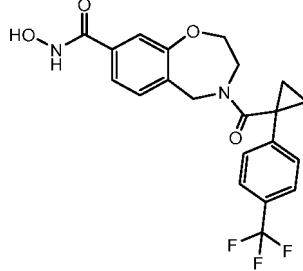
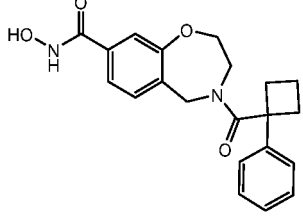
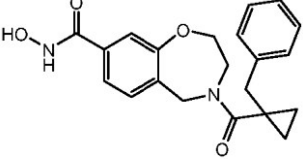
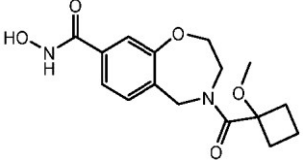
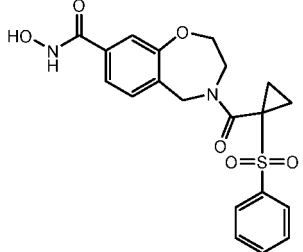
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	427
	369
	349
	321
	354
	397
	342
	386

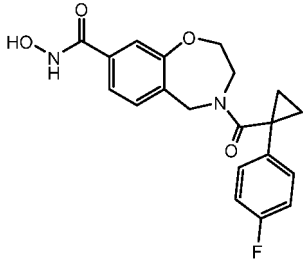
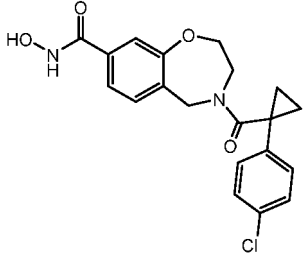
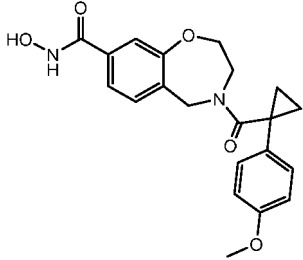
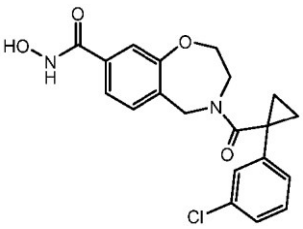
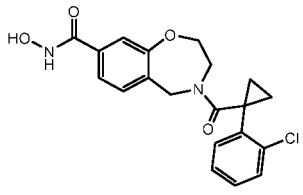
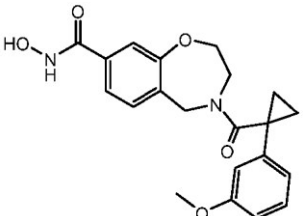
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado(ES)
	341
	291
	335
	357
	321
	355
	348
	319
	421

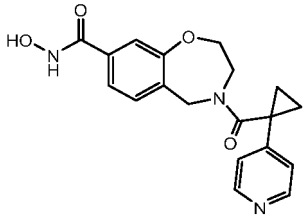
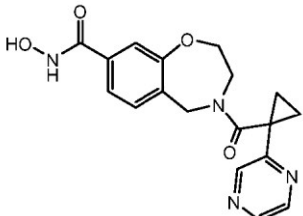
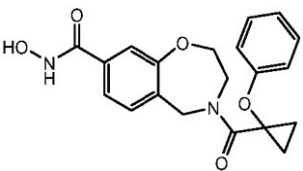
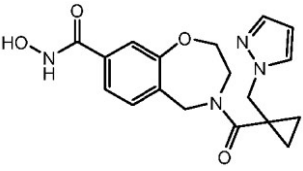
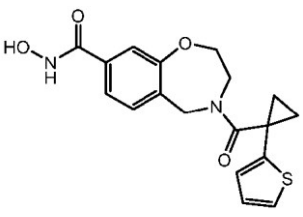
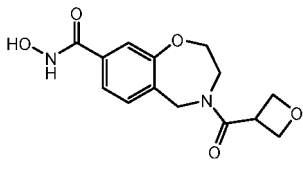
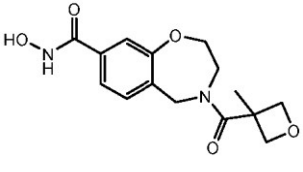
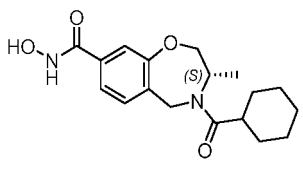
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	421
	307
	421
	367
	367
	321
	417

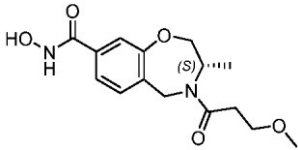
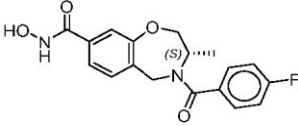
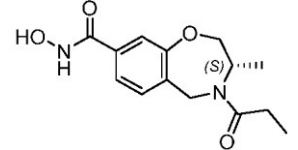
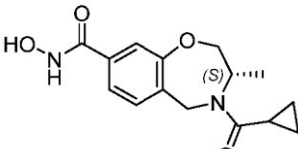
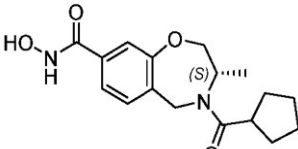
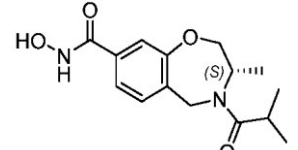
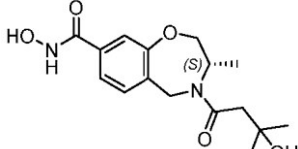
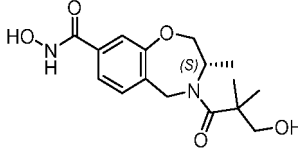
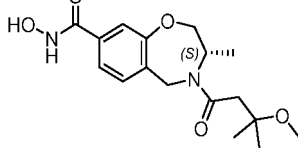
(continuación)

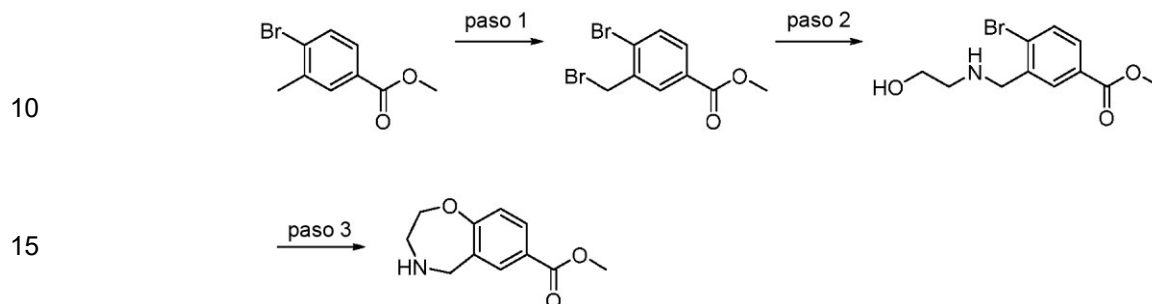
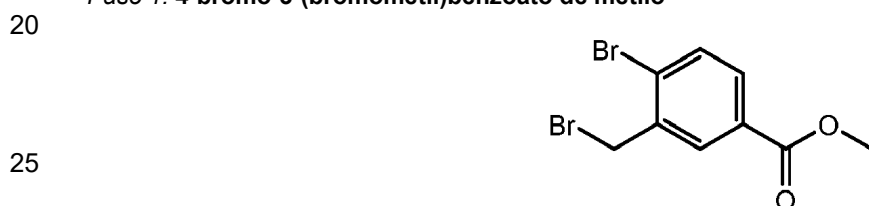
Estructura	M+H Encontrado (ES)
	371
	387
	383
	387
	387
	383

(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	354
	355
	369
	357
	359
	293
	307
	333

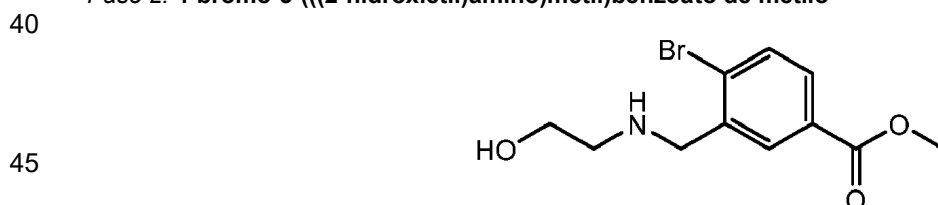
(continuación)

Estructura	M+H Encontrado (ES)
	309
	345
	279
	291
	319
	293
	323
	323
	337

5 **Ejemplo 64 - Preparación de 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxilato de metilo**20 **Paso 1: 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo**

30 Se añadió 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (11,4 g, 0,05 mol) al tetracloruro de carbono (80 ml) en un matraz de fondo redondo de 3-tres bocas de 250 ml. A la solución resultante se le añadieron sucesivamente y en porciones individuales, N-bromosuccinimida (9,3 g, 0,053 mol) y dibenzoilperóxido (0,6 g, 5% en moles). La suspensión resultante se calentó luego a reflujo durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con unas pocas porciones de tetracloruro de carbono. El filtrado se eliminó luego a presión reducida, y el semisólido resultante se repartió entre EtOAc y una solución de carbonato de sodio acuosa saturada ½. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida, proporcionando 15,5 g de un sólido blanquecino, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0% al 6% EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (9,5 g, 61% de rendimiento).

35

40 **Paso 2: 4-bromo-3-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)benzoato de metilo**

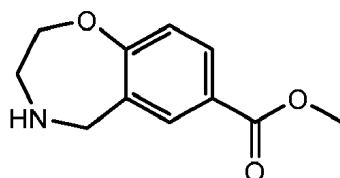
50 Se añadió etanolamina (7,7 ml, 0,125 mol) a acetonitrilo (80 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml. A la solución transparente resultante se le añadió carbonato de potasio en polvo (3,5 g, 0,025 mol) en una sola porción, lavando con más acetonitrilo (10 ml). La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo-acetona. Con la ayuda de un baño ultrasónico, se disolvió 4-bromo-3-(bromometil)benzoato de metilo (7,7 g, 0,025 mol) en acetonitrilo (100 ml) y se transfirió a un embudo de adición. Esta solución se añadió durante 1 hora a la suspensión en agitación, permaneciendo la temperatura por debajo de 0° C en todo momento. Una vez completada la adición, la mezcla de la reacción se agitó durante 3 h a temperatura de hielo, antes de dejarla calentar a 10° C. La mezcla de la reacción completa se evaporó, y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua tres veces, y luego una vez con salmuera. Después de secarse sobre sulfato de magnesio y filtrarse, el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un aceite transparente, que se solidificó al dejarlo reposar. Esto se colocó a vacío alto para obtener el compuesto del título (5,8 g, 80% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional.

55

60

65 **Paso 3: 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxilato de metilo**

65



Se colocaron 4-bromo-3-(((2-hidroxi-etil)amino)metil)benzoato de metilo (1,0 g, 0,0035 mol), carbonato de potasio (1,0 g, 0,007 mol) y yoduro de cobre (I) (0,13 g, 20% en moles) en un tubo de microondas de 80 ml junto con una barra de agitación magnética. Previamente se añadió 2-propanol desgasificado (25 ml), y la suspensión resultante se calentó a 125° C durante 2,5 h. Este proceso se repitió dos veces más. Las tres reacciones se combinaron, la suspensión se filtró y la torta de filtración se lavó con más 2-propanol. El filtrado se pre-absorbió directamente sobre gel de sílice que se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 10% de EtOH+5% de NH₄OH/CH₂Cl₂) para proporcionar un aceite verdoso (1,4 g). Este material se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (60% a 100% de EtOAc+5% de Et₃N/hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite ámbar (1,0 g, 46% de rendimiento). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.00 - 7.06 (m, 1 H), 4.05 - 4.11 (m, 2 H), 3.99 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.20 - 3.26 (m, 2 H). MS: (APCI, *m/z*): 208 [M+H]⁺.

Ejemplo 65 - Ensayo de histona desacetilasa in vitro

El ensayo enzimático de HDAC6 se realizó usando el ensayo de cambio de movilidad electroforética. Se expresó la proteína HDAC6 recombinante humana de longitud completa en el sistema baculoviral y se purificó por cromatografía de afinidad. Las reacciones enzimáticas se ensamblaron en placas de 384 pocillos en un volumen total de 25 µl en un tampón de reacción compuesto: HEPES 100 mM, pH 7,5, KCl 25 mM, albúmina de suero bovino al 0,1%, Triton X-100 al 0,01%, DMSO al 1% (de los compuestos) 2 µM del sustrato peptídico marcado con fluorescencia y enzima. La enzima se añadió a una concentración final de 1 nM. Se usó el sustrato peptídico RHKK(Ac)-NH₂. Los compuestos se probaron a 12 concentraciones espaciadas por intervalos de dilución 3x. Las muestras de control negativo (0% de inhibición en ausencia de inhibidor) y las muestras de control positivo (100% de inhibición) se ensamblaron en réplicas de cuatro en cada placa de ensayo. Las reacciones se incubaron a 25° C y se inactivaron mediante la adición de 45 µl de tampón de terminación (HEPES 100 mM, pH 7,5, Triton X-100 al 0,01%, SDS al 0,05%).

Las placas de ensayo terminadas se analizaron en un instrumento de electroforesis microfluídica LabChip® 3000 (Perkin Elmer/Caliper Life Sciences). Se midió la intensidad de fluorescencia del producto desacetilado separado electroforéticamente y el péptido de sustrato. La actividad en cada muestra se determinó como la proporción de producto a suma (PSR): P/(S+P), donde P es la altura máxima del péptido de producto y S es la altura máxima del péptido de sustrato. El porcentaje de inhibición (P_{inh}) se determina usando la siguiente ecuación:

$$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$$
donde PSR_{inh} es la proporción de producto a suma en presencia de inhibidor, PSR_{0%} es la proporción media de producto a suma en ausencia de inhibidor y PSR_{100%} es la proporción de producto a suma media en muestras de control de inhibición del 100%. Los valores de IC₅₀ de los inhibidores se determinaron ajustando las curvas de % de inhibición con 4 parámetros del modelo respuesta a la dosis usando el software XLfit 4.

Como se expone en la Tabla 36, a continuación, los valores de IC₅₀ se definen de la siguiente manera: IC₅₀ ≤ 0,1 µM (+++); IC₅₀ > 0,1 µM y ≤ 0,5 µM (++); IC₅₀ > 0,5 µM (+).

Tabla 36: Valores de concentración inhibidora (IC₅₀) para compuestos representativos contra HDAC6. Los compuestos marcados con un asterisco (*) se proporcionan como referencia.

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-metil-2-(piridin-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2,6-dimetilbenzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(3-metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(3-(propilamino)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(3-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
7-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo	++
5,5-dióxido de 7-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-5-tia-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo	++
(S)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-4-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-benzoil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-acetil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-formil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo	++
N-hidroxi-4-(8-azaespiro[4.5]decano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
8-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2-azaespiro[4.5]decano-2-carboxilato de terc-butilo	+++
N-hidroxi-4-(2-azaespiro[4.5]decano-8-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
6-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2-azaespiro[4.4]nonano-2-carboxilato de terc-butilo	++
N-hidroxi-4-(2-azaespiro[4.4]nonano-6-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
2-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2H-espiro[benzofurano-3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo	++
N-hidroxi-4-(2H-espiro[benzofurano-3,4'-piperidina]-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo	++
4-(2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
9-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4- carbonil)-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo	++
2-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4- carbonil)-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de terc-butilo	++
N-hidroxi-4-(3-azaespiro[5.5]undecano-9-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(5-azaespiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(5-azaespiro[2.4]heptano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
1-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4- carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo	++
(R)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
(R)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+
(S)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+
(S)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(S)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
N-hidroxi-3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
4-acetil-N-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
(R)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(S)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
(S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil- 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopentano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofene-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil- 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(1,1-dioxidotietano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-metilpropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-(8-oxabiciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-(2,6-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil- 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
(S)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
(S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-(1-acetilpirrolidina-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida	++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(R)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida	+
4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido [2,3-f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxamida *	+
N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4] diazepina-7-carboxamida *	+
4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1,4] diazepina-7-carboxamida *	+
4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-7-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1H-indole-5-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-fenilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenoxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(3-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(4-(difluorometoxi)benzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(4-fenoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(2,3-dihidrobenzofuran-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2,4-dimetoxibenzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
N-hidroxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(benzofuran-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina- 8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(4-morfolinobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(ciclopropanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina- 8-carboxamida	++
4-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metilciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
4-(2-ciclohexil-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+
4-(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trieno-7-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina- 8-carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-4-(2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina- 8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+
4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(2-fenoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+
4-(2-(3-clorofenoxi)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina- 8-carboxamida	++
4-(ciclopentanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina- 8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-isobutiril-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
N-hidroxi-4-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(2-metiltiazol-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(4-fluorofenil)propanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2,3-dihidro-1H-indene-2-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(3-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenoxipropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(1-acetilpiperidina-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-fenoxibutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-(2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-isobutoxiacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
4-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(N-metil-N-(metilsulfonil)glicil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
(S)-4-(2,2-dimetilciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-ciclopropilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(3-hidroxiopropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
4-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-([1,1'-bifenil]-4-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-metil-2-(naftalen-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-(2-metoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi- 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-metil-2-(tiofen-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(3-(4-metoxifenil)-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(1H-tetrazol-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-metil-2-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
N-hidroxi-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5- tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo [f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(2-(terc-butoxi)-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-fenoxi-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-metil-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-(4-isobutoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(4-metoxi-2-(piridin-2-il)butanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(3,3-difluorociclopentano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-((1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-metil-3-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-acetilpirrolidina-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(1-metilciclopentano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(tetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
N-hidroxi-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-benzilciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(fenilsulfonil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(1-(2-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(3-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(piridin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(pirazin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-fenoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(1-((1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-(tiofen-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-8-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida	++
8-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4] oxazepina-3-carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(R)-4-formil-N-hidroxi-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(S)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4] oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(R)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8- carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-carboxamida	+++
(S)-3-etil-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((1r,4S)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(3-etiloxetano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(3-(4-fluorofenoxi)propanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1s,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((1s,3R)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((1r,3S)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(3-(benziloxi)ciclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-(tetrahidrofuran-2-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(3-metoxipropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(4-fluorobenzoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-propionil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(ciclopropanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(ciclopentanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(S)-N-hidroxi-4-isobutiril-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(3-metoxi-3-metilbutanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(oxepano-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(3S)-N-hidroxi-4-(2-isopropiltetrahidrofuran-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metiltetrahidrofuran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-((2R)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(3S)-4-((2S)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(S)-N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1r,3S)-3-fenoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1s,3R)-3-fenoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((2R,3S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((2S,4S)-2-isopropiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-benzoil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(S)-4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(3-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpropanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(R)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(3-etiloxetano-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
4-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
4-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
N-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(2-mesitilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N8-hidroxi-N2,N2-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-2,8-dicarboxamida	++
(R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(S)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(S)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(R)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+

(continuación)

Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-tetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-((1r,4S)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(2R,5R)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	++
(2S,5S)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-4-(1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++

(continuación)

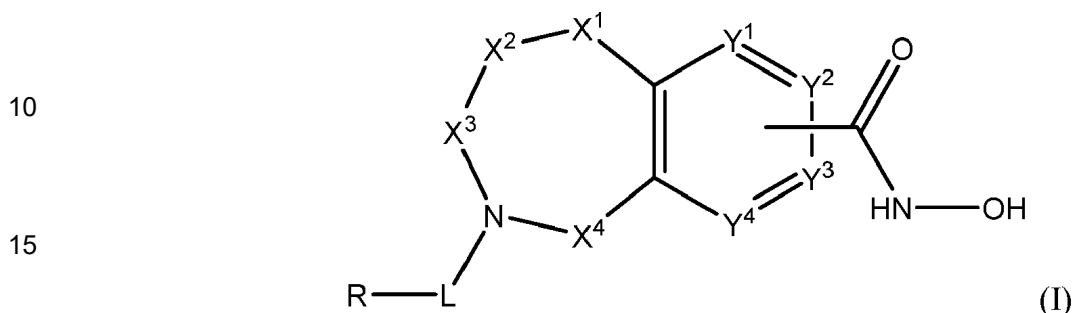
Nombre ChemDraw IUPAC	Intervalo de actividad
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahydro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-3-metiltetrahydrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-3-metiltetrahydrofuran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-7-carboxamida*	++
(S)-3-benzil-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+++
N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida	+

Equivalentes

Aunque la presente desdivulgación se ha descrito junto con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, para los expertos en la técnica serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas.

REIVINDICACIONES

5 1. Un compuesto de Fórmula I:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X¹ es O;

X² y X⁴ son cada uno independientemente CR¹R², C=O, S(O) o SO₂;

X³ es CR¹R²;

25 Y¹ e Y⁴ no están unidos a -C(O)NHOH y son cada uno independientemente N o CR¹;

Y² e Y³ son cada uno independientemente N o CR¹ cuando no están unidos a -C(O)NHOH e Y² e Y³ son C cuando están unidos a -C(O)NHOH;

L es -C(O)-, -C(O)(CR¹R²)_m-, o -C(O)(CR¹R²)_mO-, en donde L está unido al nitrógeno del anillo a través del grupo carbonilo;

30 R se selecciona independientemente del grupo que consiste de -H, alquilo -C₁-C₆, alquenilo -C₂-C₆, cicloalquenilo -C₄-C₈, alquinilo -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, espirociclilo -C₅-C₁₂, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, y heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, espirociclilo, heterociclilo, espiroheterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, oxo, -NO₂, -CN, -R¹, -R², -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂NR³R⁴, -S(O)₂R¹, -C(O)R¹, -CO₂R¹, -NR³S(O)₂R¹, -S(O)R¹, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R¹, heterociclilo, arilo y heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O, con la condición de que R no esté unido a L a través de un átomo de nitrógeno;

35 R¹ y R² se seleccionan independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, -R³, -R⁴, alquilo -C₁-C₆, alquenilo -C₂-C₆, cicloalquenilo -C₃-C₈, alquinilo -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, -OH, halógeno, -NO₂, -CN, -NH alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)₂R⁵, -S(O)₂(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)S(O)₂R⁵, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)₂ alquilo C₁-C₆, y -(CHR⁵)_nNR³R⁴, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR³, -NHR³, -NR³R⁴, -S(O)₂N(R³)₂, -S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -NR³S(O)₂R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R⁵, heterociclilo, arilo y heteroarilo que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O;

40 o R¹ y R² pueden combinarse con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un espirociclilo, espiroheterociclilo o un espirocicloalquenilo;

o R¹ y R², cuando están en átomos adyacentes, pueden combinarse para formar un heterociclilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, o cicloalquenilo;

o R¹ y R², cuando están en átomos no adyacentes, pueden combinarse para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio;

45 R¹ y R² se seleccionan independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, alquilo -C₁-C₆, alquenilo -C₂-C₆, cicloalquenilo -C₃-C₈, alquinilo -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, heterociclilo, -OH, halógeno, -NO₂, -CN, -NH alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)₂R⁵, -S(O)₂(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)S(O)₂R⁵, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)₂ alquilo C₁-C₆ y -(CHR⁵)_nNR³R⁴, en donde cada alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -OR³, -NHR³, NR³R⁴, -S(O)₂N(R³)₂, -S(O)₂R⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -NR³S(O)₂R⁵, -S(O)R⁵, -S(O)NR³R⁴, -NR³S(O)R⁵, heterociclilo, arilo, y heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O;

50 o R¹ y R² pueden combinarse con el átomo de carbono al que ambos están unidos para formar un espirociclilo, espiroheterociclilo o un espirocicloalquenilo;

o R¹ y R² pueden combinarse con R¹ o R² en átomos adyacentes para formar un heterociclilo, cicloalquilo,

arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O, o cicloalqueno;

o R¹ y R² pueden combinarse con R¹ o R² en átomos no adyacentes, para formar un cicloalquilo o heterocicloalquilo intermedio;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, alquilo -C₁-C₆, alqueno -C₂-C₆, cicloalqueno -C₃-C₈, alquino -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂(alquilo C₁-C₆), -(alquilo C₁-C₆)S(O)₂R⁵, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, y -(CHR⁵)_nN(alquilo C₁-C₆)₂, en donde cada alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de -OH, halógeno, NO₂, oxo, -CN, -R⁵, -O(alquilo C₁-C₆) -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂NH alquilo C₁-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)₂ alquilo C₁-C₆, -S(O)R⁵, -S(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)R⁵, heterociclilo, arilo y heteroarilo que contienen 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P y O;

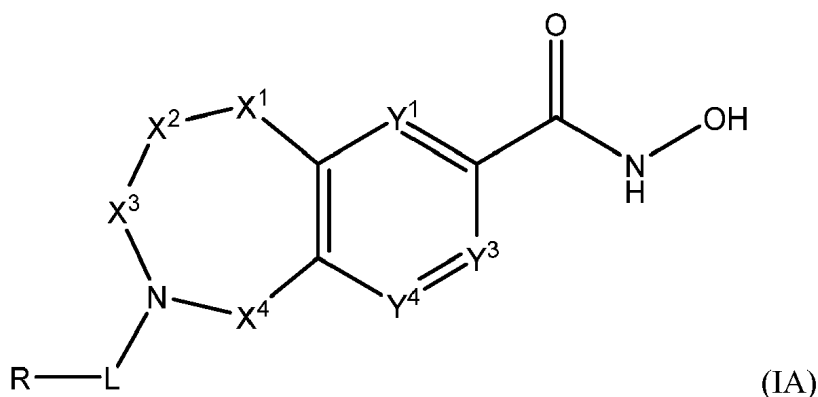
R⁵ se selecciona independientemente, en cada aparición, del grupo que consiste de -H, alquilo -C₁-C₆, -alqueno C₂-C₆, cicloalqueno -C₃-C₈, alquino -C₂-C₆, cicloalquilo -C₃-C₈, heterociclilo, arilo, heteroarilo que contiene 1-5 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, S, P, y O, -OH, halógeno, NO₂, -CN, -NH(alquilo C₁-C₆), -N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂NH(alquilo C₁-C₆), -S(O)₂N(alquilo C₁-C₆)₂, -S(O)₂ alquilo C₁-C₆, -C(O) alquilo C₁-C₆, -CO₂ alquilo C₁-C₆, -N(alquilo C₁-C₆)SO₂ alquilo C₁-C₆, -S(O)(alquilo C₁-C₆), -S(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, -N(alquilo C₁-C₆)S(O)(alquilo C₁-C₆) y -(CH₂)_nN(alquilo C₁-C₆)₂; cada n es independientemente y en cada aparición un número entero de 0 a 6; y cada m es independientemente y en cada aparición un número entero de 1 a 6.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X⁴ es CR¹R².

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es -H o alquilo -C₁-C₆; y R² es -H, heterociclilo, o alquilo -C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, arilo, y -OR³.

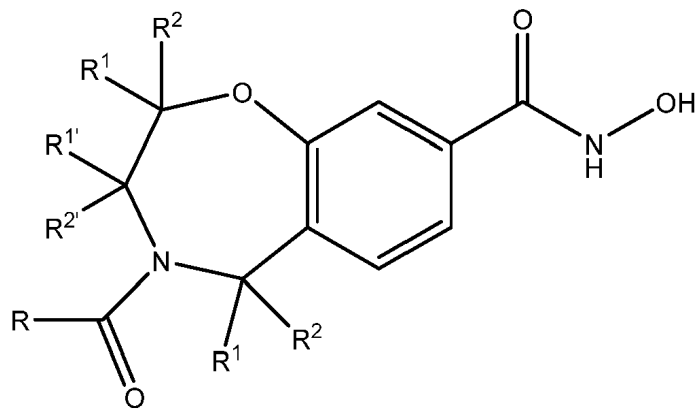
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X² es CR¹R²; R¹ es -H o alquilo -C₁-C₆; y R² es -H, -R³, arilo, o alquilo -C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -OR³, y -NR³R⁴.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de Fórmula IA:



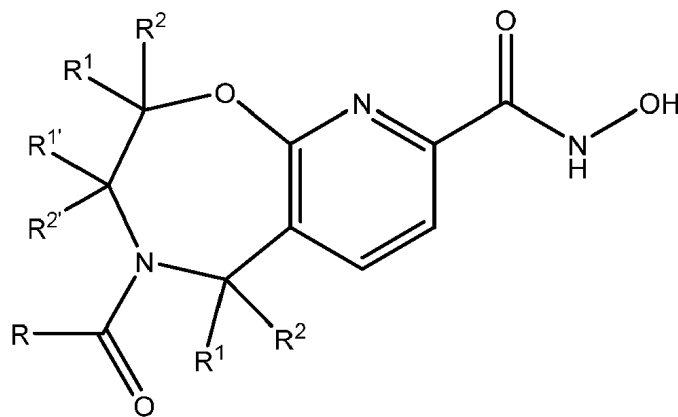
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el compuesto es de Fórmula IA-1:



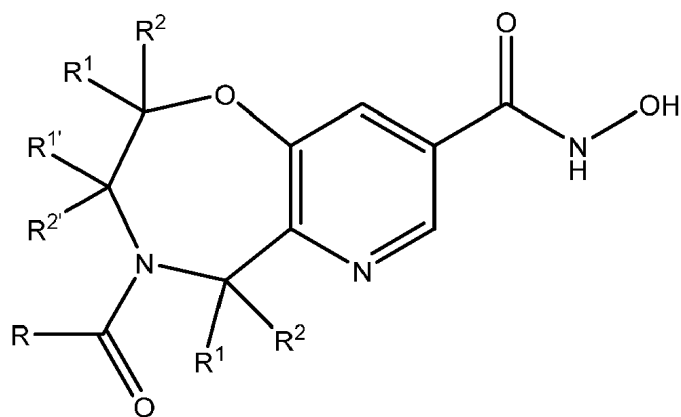
(IA-1);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-2:



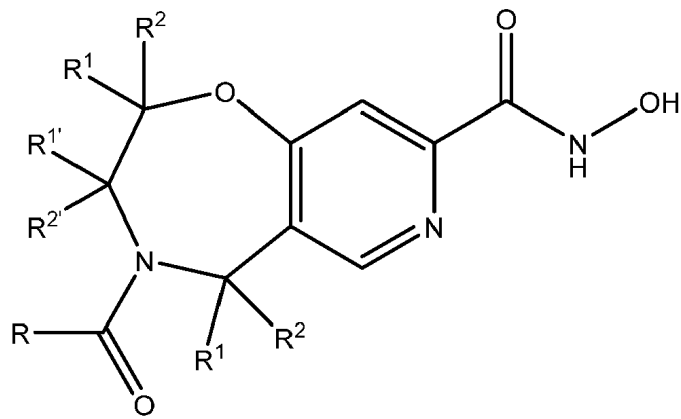
(IA-2);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-3:



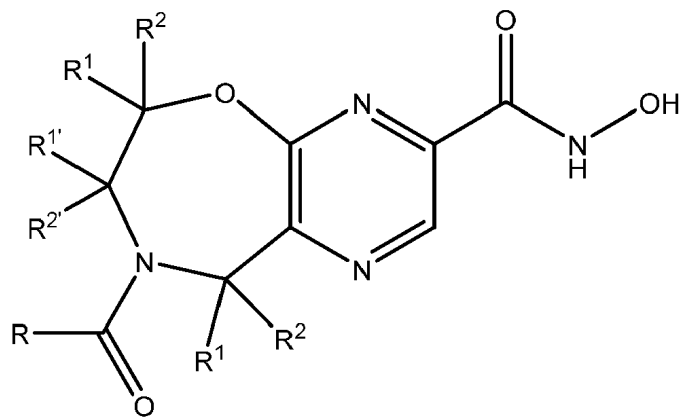
(IA-3);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-4:



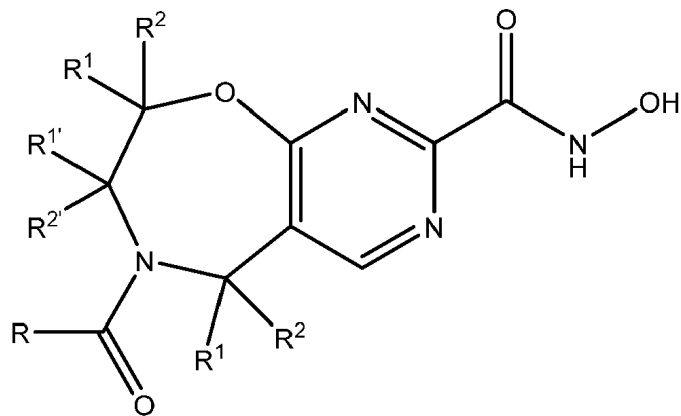
(IA-4);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-5:



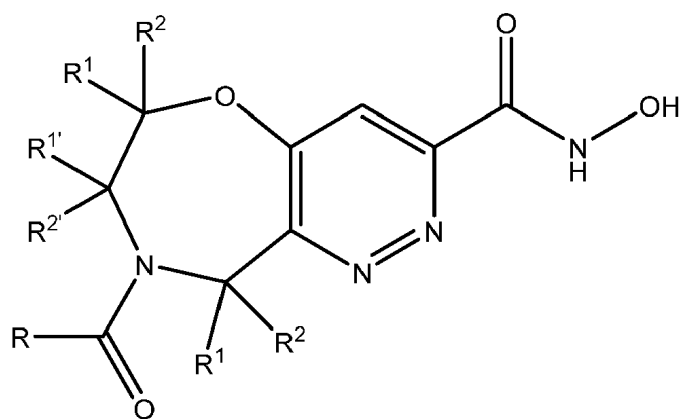
(IA-5);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-6:



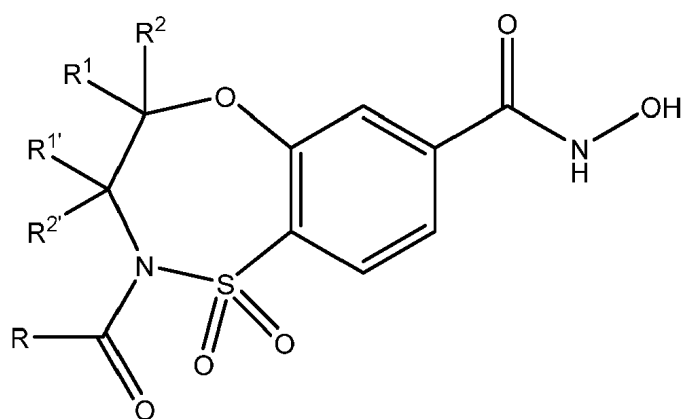
(IA-6);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-7:



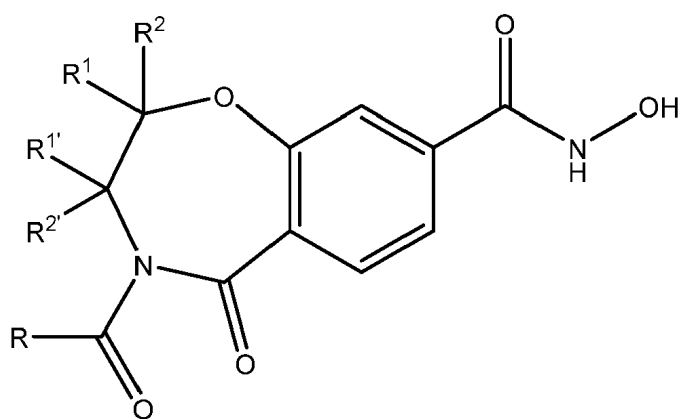
(IA-7);

en donde el compuesto es de la Fórmula IA-9:



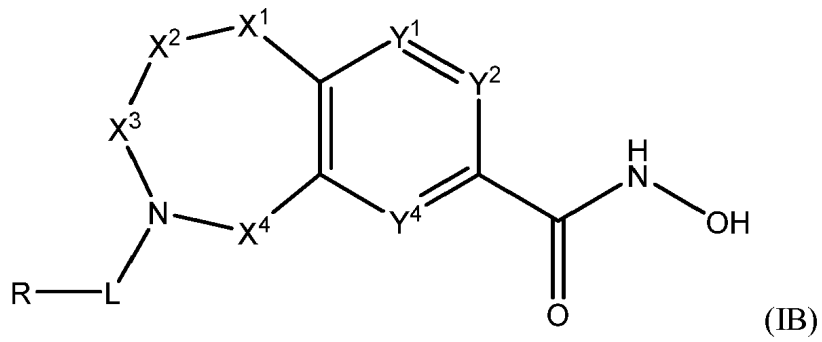
(IA-9);

o en donde el compuesto es de Fórmula IA-10:



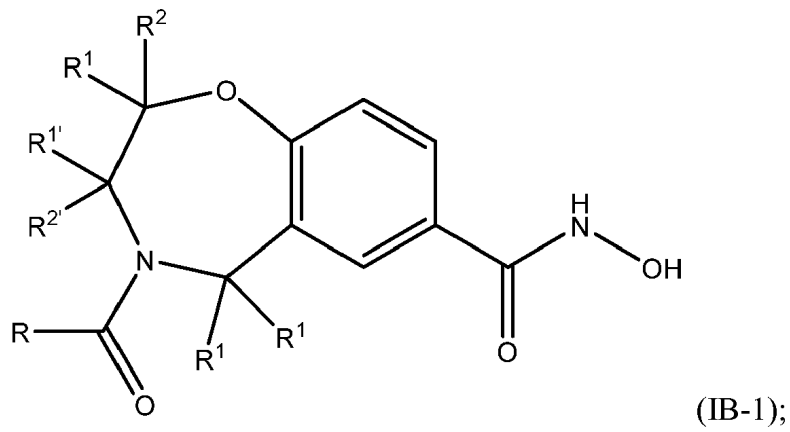
(IA-10).

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de Fórmula IB

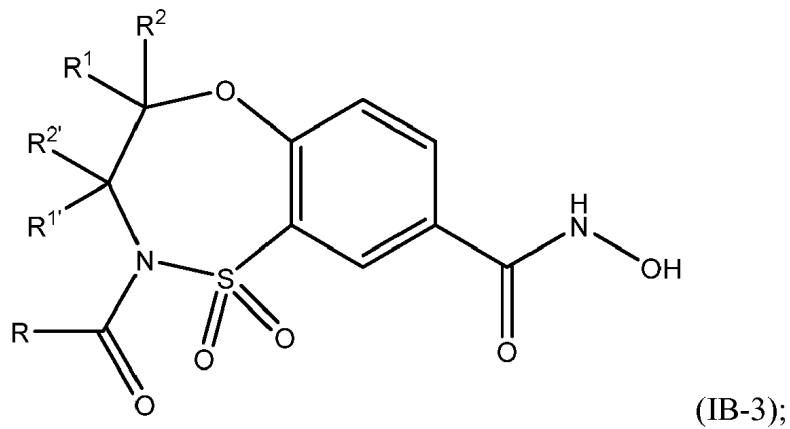


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

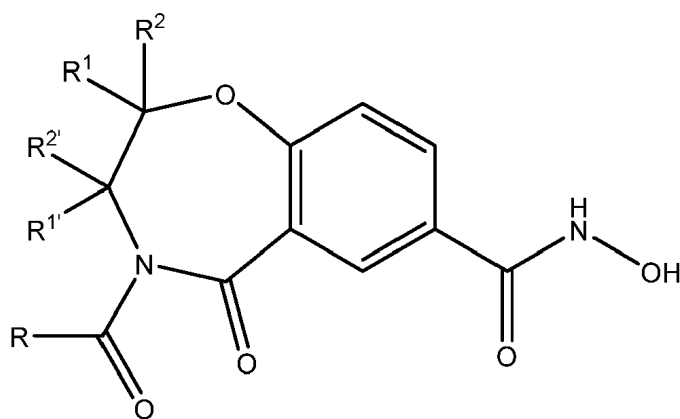
8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el compuesto es de Fórmula IB-1:



en donde el compuesto es de la Fórmula IB-3:



o en donde el compuesto es de Fórmula (IB-4):



9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

- 4-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(piridin-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2,6-dimetilbenzoi)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida N-hidroxi-4-(3-
 5 metoxi-2,2-dimetilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-(propilamino)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3-(dimetilamino)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 10 carboxamida;
 7-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-
 carboxilato de terc-butilo;
 5,5-dióxido de 7-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-5-tia-2-azaspiro[
 3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo;
 (S)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(tetrahydro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(tetrahydrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-benzoi-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-pivaloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 20 4-acetil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-formil-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-3H-espiro[isobenzofurano-
 1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo;
 N-hidroxi-4-(8-azaspiro[4.5]decano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 25 8-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2-azaspiro[4.5]decano-
 2-carboxilato de terc-butilo;
 N-hidroxi-4-(2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 6-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2-azaspiro[4.4]nonano-
 2-carboxilato de terc-butilo;
 30 N-hidroxi-4-(2-azaspiro[4.4]nonano-6-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3H-espiro[isobenzofurano-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 2-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2H-espiro[benzofurano-
 3,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo;
 35 N-hidroxi-4-(2H-espiro[benzofurano-3,4'-piperidina]-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 3-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-2,3-dihidroespiro[indene-
 1,4'-piperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo;
 40 4-(2,3-dihidroespiro[indene-1,4'-piperidina]-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-
 8-carboxamida;
 9-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-3-azaspiro[5.5]undecano-
 3-carboxilato de terc-butilo;
 2-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-8-azaspiro[4.5]decano-
 8-carboxilato de terc-butilo;
 45 N-hidroxi-4-(3-azaspiro[5.5]undecano-9-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(5-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(5-azaspiro[2.4]heptano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- N-hidroxi-4-(6-azaspiro[2.5]octano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
1-(8-(hidroxicarbamoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-4-carbonil)-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo;
- 5 (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-4-acetil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-2-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-4-formil-N-hidroxi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 10 N-hidroxi-3,3-dimetil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
4-acetil-N-hidroxi-3,3-dimetil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 15 (S)-4-acetil-N-hidroxi-3-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 20 (R)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopentano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 25 (3S)-4-(1,1-dioxidotetrahidrotiofeno-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 30 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-4-(1,1-dioxidotietano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 35 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-metilpropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-4-(4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 40 (S)-N-hidroxi-4-(1-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(3S)-4-(8-oxabicciclo[3.2.1]octano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 45 (3S)-4-(2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-4-formil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(S)-4-acetil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 50 (S)-4-(1-acetilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(3S)-4-(1-acetilpirrolidina-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
(R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
(R)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
- 55 4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[2,3-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
N-hidroxi-4-(4-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
- 60 N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-7-carboxamida;
N-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)benzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
4-(benzo[d][1,3]dioxole-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
N-hidroxi-4-(1H-indol-5-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 65 N-hidroxi-4-(1-fenilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- N-hidroxi-4-(2-(4-metoxifenoxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-metoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(4-(difluorometoxi)benzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-fenoxibenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 5 4-(2,3-dihidrobenzofurano-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2,4-dimetoxibenzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(benzofurano-5-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 10 N-hidroxi-4-(4-morfolinobenzoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclopropanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclobutanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 15 4-(2-ciclohexil-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-triene-7-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 20 N-hidroxi-4-(3-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)propanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-(trifluorometil)fenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(2-fenoxifenil)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 25 4-(2-(3-clorofenoxi)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4,4,4-trifluorobutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(ciclopentanocarbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-isobutiril-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 30 N-hidroxi-4-(2-(2-metiltiazol-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(1,1-dioxidotiormorfolino)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-morfolinoacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(4-fluorofenil)propanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 35 4-(2,3-dihidro-1H-indene-2-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenoxipropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-acetilpiperidina-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenoxibutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 40 N-hidroxi-4-(2-fenilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-isobutoxiacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(4,4-difluorociclohexano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 45 N-hidroxi-4-(N-metil-N-(metilsulfonil)glicil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(2,2-dimetilciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3,3-difluorociclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-ciclopropilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-hidroxiopropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 50 N-hidroxi-4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-hidroxi-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-ciclopentil-2-hidroxi-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(3-metoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 55 4-(2-ciclohexil-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(1,1'-bifenil)-4-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(3-metil-1H-pirazol-1-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(naftalen-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 60 N-hidroxi-4-(2-(2-metoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
 8-carboxamida;
 65 N-hidroxi-4-(2-metil-2-(tiofen-2-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- N-hidroxi-4-(3-(4-metoxifenil)-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(1H-tetrazol-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 5 N-hidroxi-4-(2-hidroxi-3-metil-2-fenilbutanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(2-(tert-butoxi)-2-fenilacetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenil-2-(1H-pirazol-1-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 10 N-hidroxi-4-(2-metoxi-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-fenoxi-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(2-oxopiperidin-1-il)-2-fenilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-2-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(4-isobutoxifenil)-2-metilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 15 4-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(piridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(4-feniltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 20 N-hidroxi-4-(4-metoxi-2-(piridin-2-il)butanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(3,3-difluorociclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(1H-imidazol-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 25 carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(2-metil-3-fenilpropanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-acetilpirrolidina-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 30 N-hidroxi-4-(1-(2-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 N-hidroxi-4-(tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 35 N-hidroxi-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-fenilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-benzilciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-metoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 40 N-hidroxi-4-(1-(fenilsulfonil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(4-fluorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(4-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(4-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 4-(1-(3-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 45 4-(1-(2-clorofenil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(3-metoxifenil)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(piridin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(pirazin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-fenoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 50 4-(1-(1H-pirazol-1-il)metil)ciclopropano-1-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 N-hidroxi-4-(1-(tiofen-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 55 N-hidroxi-8-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida;
 8-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-6,7,8,9-tetrahidropirazino[2,3-f][1,4]oxazepina-3-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-2-isopropil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-
 60 carboxamida;
 (R)-4-formil-N-hidroxi-2-isopropil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
 8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-
 8-carboxamida;

- (R)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-formil-N-hidroxi-2-(metoximetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-2-fenil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-formil-N-hidroxi-2-fenil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (R)-N-hidroxi-4-(oxetano-3-carbonil)-3-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-4,5-dihidro-2H-espiro[benzo[f][1,4]oxazepina-3,1'-ciclopropano]-8-carboxamida;
 (S)-3-etil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1r,4S)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(1-formilpiperidina-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(3-etiloxetano-3-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(3-(4-fluorofenoxi)propanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1s,4R)-4-(trifluorometoxi)ciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1r,4S)-4-(trifluorometoxi)ciclohexano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1s,3R)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1r,3S)-3-metoxiciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(3-(benziloxi)ciclobutano-1-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-(tetrahidrofurano-2-il)acetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclohexanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-metoxipropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(4-fluorobenzoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-propionil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclopropanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclopentanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(ciclopentanocarbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-isobutiril-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-hidroxi-3-metilbutanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-metoxi-3-metilbutanoil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(oxepano-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-2-metiltetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 5 (3S)-N-hidroxi-4-(2-isopropiltetrahidrofurano-3-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-(5,5-dimetiltetrahidrofurano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 10 (3S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metiltetrahidrofurano-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-((2R)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (3S)-4-((2S)-7-oxabicciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 15 (S)-N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclobutano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 20 (S)-N-hidroxi-4-(1-(metoximetil)ciclopropano-1-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1r,3S)-3-fenoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((1s,3R)-3-fenoxiciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 25 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((2R,3S)-2-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-4-((2S,4S)-2-isopropiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 30 (S)-4-benzoil-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-(2-(4-fluorofenil)-2-metilpropanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-(3-(4-fluorofenil)-2,2-dimetilpropanoil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 35 (S)-4-((S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-4-((R)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 40 (S)-N-hidroxi-3-(metoximetil)-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(1-metoxiciclopropano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 45 4-(3-etiloxetano-3-carbonil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirrol-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(1-metil-1H-indol-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 4-(2-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)acetil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 4-(3,5-bis(trifluorometil)benzoil)-N-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 50 N-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N-hidroxi-4-(2-mesitilacetil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- N8-hidroxi-N2,N2-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-2,8-dicarboxamida;
- (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 55 (R)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-5-isopropil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 60 (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (R)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(1-metilciclobutano-1-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
- 65 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-(3-metiloxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;

(S)-N-hidroxi-5-metil-4-(oxetano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(3-(metoximetil)oxetano-3-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 5 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 10 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-tetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1s,4R)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-((1r,4S)-4-metoxiciclohexano-1-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 15 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 20 (S)-N-hidroxi-5-metil-4-((S)-3-metiltetrahidro-2H-piran-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-4-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (2R,5R)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 25 (2S,5S)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,5-metanobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metil-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 30 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(2-metil-2-(piridin-3-il)propanoil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-4-(1H-benzo[d]imidazole-2-carbonil)-N-hidroxi-3-metil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 35 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-tetrahidro-2H-piran-2-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((R)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-N-hidroxi-3-metil-4-((S)-3-metiltetrahidrofurano-3-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 40 (S)-3-benzil-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 y
 N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida.

- 45 **10.** El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:
- (R)-N-hidroxi-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-((trifluorometoxi)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 50 (R)-N-hidroxi-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-3-((trifluorometoxi)metil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (3S)-N-hidroxi-3,5-dimetil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 55 (3S)-N-hidroxi-3,5-dimetil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida;
 (S)-6-fluoro-N-hidroxi-3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida; y
 (S)-6-fluoro-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida.
 60
- 11.** El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto es (S)-N-hidroxi-3-metil-4-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbonil)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[f][1,4]oxazepina-8-carboxamida.
- 12.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y un portador farmacéuticamente aceptable.
 65