

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 772**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/10 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.04.2020** **PCT/EP2020/060695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20212479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2020** **E 20717897 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2024** **EP 3956324**

54 Título: **Derivados de 1,3,4-oxadiazol como inhibidores de histona desacetilasas**

30 Prioridad:

17.04.2019 EP 19382306

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

31.10.2024

73 Titular/es:

QUIMATRYX, S.L. (50.0%)
Mikeletegui, 69, planta 3
20009 San Sebastián, Guipuzcoa, ES y
FUNDACIÓN KERTOR (50.0%)

72 Inventor/es:

VARA SALAZAR, YOSU ION;
ALDABA ARÉVALO, ENEKO;
BELLO IGLESIAS, TAMARA;
ROBERTS, RICHARD SPURRING;
SIMÓN BUELA, LAUREANO;
BREA, JOSÉ MANUEL;
CARRACEDO, ÁNGEL y
LOZA GARCÍA, MARÍA ISABEL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 984 772 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,3,4-oxadiazol como inhibidores de histona desacetilasas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la química medicinal y, más en particular, al campo de las histonas desacetilasas (HDAC). En el presente documento se divulgan compuestos orgánicos pequeños adecuados como inhibidores de HDAC, al igual que métodos para su síntesis, así como dichos compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con HDAC.

Antecedentes de la invención

Las histonas desacetilasas (HDAC) son reguladores epigenéticos que modulan la expresión génica y la estructura de la cromatina, y también se asocian cada vez más al control de vías biológicas no epigenéticas. Cuando se altera el nivel de actividad de estas metaloenzimas, tal como cuando se sobreexpresan, puede producirse una desregulación de la expresión génica natural y de los procesos biológicos, conduciendo en última instancia a la patología. De hecho, es bien sabido que las HDAC desempeñan una función importante en diferentes enfermedades y trastornos, tales como trastornos neurológicos o cáncer. Por lo tanto, el control de la actividad de HDAC, en particular, mediante la inhibición de las mismas, ha representado una estrategia terapéutica de interés durante las últimas décadas. Ya se encuentran en el mercado inhibidores de HDAC de diferentes clases de fármacos (por ejemplo, el Vorinostat para su uso en el tratamiento del linfoma o el ácido valproico como antiepiléptico) o están en desarrollo o en ensayos clínicos y preclínicos para una serie de otros trastornos, tales como trastornos neurodegenerativos.

Las HDAC se pueden agrupar en las clases I a IV dependiendo de su modo de acción preciso. Las clases I, II y IV se definen por un mecanismo dependiente del cinc, mientras que los HDAC de clase III requieren NAD⁺ como cofactor. Las HDAC de clase II pueden subdividirse en clase IIa (HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9) y clase IIb (HDAC6, HDAC10). Aunque puede producirse cierta superposición de funciones, estas isoformas generalmente están implicadas en diferentes vías biológicas.

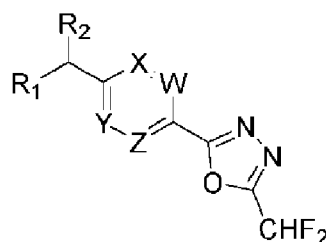
Los denominados paninhibidores de HDAC pan o inhibidores de HDAC de amplio espectro, tales como el Vorinostat mencionado anteriormente, se dirigen a las diferentes HDAC casi indiscriminadamente. Como cabía esperar, el uso de estos inhibidores produce una toxicidad considerable. En los últimos años, se ha prestado más atención a los inhibidores de HDAC que se dirigen a las isoformas de HDAC selectivamente y conducen a menos efectos secundarios no deseados. Entre dichos inhibidores selectivos se encuentran los inhibidores de HDAC6. La desregulación de HDAC6 se ha relacionado con una serie de patologías y se ha publicado que la inhibición de esta isoforma es útil para combatir el cáncer, trastornos autoinmunitarios y neurodegenerativos, la inflamación y una serie de otras enfermedades (Seidel *et al.*, *Epigenomics*, 2015, 7(1): 103-118). La patente europea EP2483242B1 desvela una serie de inhibidores selectivos de HDAC6 para el tratamiento del cáncer; mientras que la solicitud de patente internacional WO2018/087082 publica su utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Las solicitudes de patente internacional WO 2017/018805, WO 2017/018803 y WO 2017/023133, así como la solicitud de patente europea EP 3330259, desvelan además inhibidores de HDAC6 basados en un resto oxadiazol.

En vista de este gran potencial terapéutico, existe una necesidad constante de desarrollo de inhibidores de HDAC6 potentes y selectivos, que idealmente también deberían poseer buenas propiedades farmacocinéticas. Además, desde un punto de vista industrial, son deseables síntesis sencillas de dichos compuestos.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente una serie de compuestos que cumplen los criterios anteriores.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



(I)

o una sal, solvato o estereoisómero del mismo,

en donde

uno o dos de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; o cada uno de W, X, Y y Z es CH;

R₁ es H; alquilo sustituido o sin sustituir; o halógeno; y

5 R₂ es un anillo heterocíclico aromático o no aromático, sin sustituir o sustituido, en donde el anillo comprende de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y en donde es uno de estos átomos de nitrógeno de anillo del grupo R₂ el que forma el enlace con el resto de la fórmula (I).

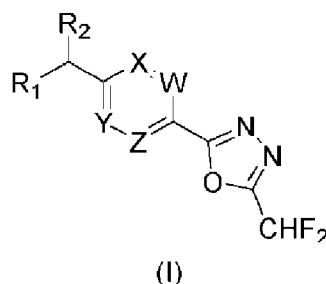
Los presentes inventores también han desarrollado procesos a través de los cuales los compuestos de la invención pueden sintetizarse fácilmente. Por lo tanto, en un segundo aspecto, la invención proporciona procesos para la
10 preparación de los compuestos del primer aspecto de la invención.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto de la invención, o una sal, solvato, estereoisómero del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general (I), o una sal, solvato, estereoisómero del mismo, para su uso como medicamento. El medicamento es preferentemente para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6.

20 Descripción detallada de la invención

El primer aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, en donde

uno o dos de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; o cada uno de W, X, Y y Z es CH;

R₁ es H; alquilo sustituido o sin sustituir; o halógeno; y

30 R₂ es un anillo heterocíclico aromático o no aromático, sin sustituir o sustituido, en donde el anillo comprende de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y en donde es uno de estos átomos de nitrógeno de anillo del grupo R₂ el que forma el enlace con el resto de la fórmula (I).

El experto en la materia entiende que, cuando se dice que W, X, Y o Z es CH, es el átomo de carbono de dicho grupo CH, y no el átomo de hidrógeno, el que es uno de los miembros de anillo del anillo de seis miembros que comprende
35 dicho W, X, Y o Z.

En una realización, dos de W, X, Y o Z son N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH, en otras palabras, el anillo de seis miembros que comprende dicho W, X, Y y Z es una diazina y, en particular, es una piridazina, una pirimidina o una pirazina. Una diazina preferida es una pirimidina y, más preferentemente, una pirimidina en donde X e Y son N,
40 y Z y W son CH.

En una realización preferida, uno de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH, en otras palabras, el anillo de seis miembros que comprende dicho W, X, Y y Z es una piridina. En una realización particular, es una
45 piridina en donde Z o W es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH. En una realización particular más preferida, es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH.

En otra realización preferida, todos de W, X, Y y Z son CH.

R₁ es H; alquilo sustituido o sin sustituir; o halógeno.

En el contexto de la presente invención, el término "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C₁-C₃) y que está unido al
55 resto de la molécula a través de un enlace sencillo. Son ejemplos no limitantes de alquilo el metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo o n-pentilo.

Son grupos alquilo particulares preferidos el metilo o el etilo. Se prefiere particularmente el grupo metilo.

Las referencias en el presente documento a una sustitución indican que el grupo especificado puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más sustituyentes.

- 5 Cuando R_1 es alquilo sustituido, el sustituyente puede ser un halógeno. Un halógeno preferido es Cl o F. En una realización particular, el halógeno es Cl. En otra realización particular, el halógeno es F.

Cuando R_1 es halógeno, un halógeno preferido es Cl o F. En una realización particular, el halógeno es Cl. En otra realización particular, el halógeno es F.

- 10 El término "halógeno" utilizado en toda la presente divulgación se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

En una realización preferida, R_1 es H.

- 15 En una realización, cualquiera de las realizaciones de R_1 anteriores se combina con cualquiera de las realizaciones de W, X, Y o Z anteriores.

En una realización particular preferida, el anillo de seis miembros que comprende W, X, Y y Z es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; y R_1 es H.

- 20 En otra realización particular preferida, todos de W, X, Y y Z son CH; y R_1 es H.

- 25 R_2 es un anillo heterocíclico aromático o no aromático, sin sustituir o sustituido, en donde el anillo comprende de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y en donde es uno de estos átomos de nitrógeno de anillo del grupo R_2 el que forma el enlace con el resto de la fórmula (I).

- 30 En el contexto de la presente invención, las expresiones "heterociclo" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un anillo de 3 a 14 miembros, preferentemente de 5 a 10 miembros, que comprende o está compuesto por átomos de carbono y nitrógeno. El anillo heterocíclico puede ser aromático (también denominado en el presente documento anillo heteroarilo o heteroarilo); o no aromático, incluyendo anillos tanto saturados como parcialmente insaturados, así como anillos policíclicos que comprenden al menos un ciclo que es aromático y al menos otro ciclo que no es aromático. El anillo heterocíclico puede ser monocíclico o policíclico, tal como monocíclico, bicíclico o tricíclico, o preferentemente monocíclico o bicíclico. Los anillos policíclicos también se denominan en la técnica sistemas de anillos policíclicos. En una realización, el anillo policíclico está condensado, es espirocíclico o está unido por puente o presenta más de uno de estos tipos de unión de ciclo. En una realización, el anillo policíclico es un anillo policíclico condensado o unido con puente y, más preferentemente, es un anillo policíclico condensado. El anillo bicíclico es preferentemente un anillo bicíclico condensado.

- 40 En una realización preferida, el anillo heterocíclico es un anillo heteroarilo.

- 45 En una realización preferida, el anillo heteroarilo es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros, por ejemplo, pirrolilo; diazolilo, tal como imidazolilo o pirazolilo; triazolilo, tal como 1,2,3-triazolilo o 1,2,4-triazolilo; o tetrazolilo. Más preferentemente, el anillo heteroarilo es un anillo imidazolilo o 1,2,3-triazolilo y, más preferentemente, es un anillo 1,2,3-triazolilo.

- 50 En una realización particular preferida, el anillo de seis miembros que comprende W, X, Y y Z es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; R_1 es H; y R_2 es imidazolilo.

- En otra realización particular preferida, todos de W, X, Y y Z son CH; R_1 es H; y R_2 es imidazolilo.

- 55 En una realización particular preferida, el anillo de seis miembros que comprende W, X, Y y Z es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; R_1 es H; y R_2 es 1,2,3-triazolilo.

- En otra realización particular preferida, todos de W, X, Y y Z son CH; R_1 es H; y R_2 es 1,2,3-triazolilo.

- 60 Un 1,2,3-triazolilo preferido es el 1H-1,2,3-triazolilo.

- En una realización, el anillo heteroarilo es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros, tal como piridilo, diazinilo, triazinilo o tetrazinilo.

- 65 En una realización particular, el anillo de seis miembros que comprende W, X, Y y Z es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; R_1 es H; y R_2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros.

- En una realización particular, todos de W, X, Y y Z son CH; R_1 es H; y R_2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros.

En una realización preferida, el anillo heteroarilo es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros. Preferentemente, el anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros está formado por un ciclo de 6 miembros condensado con un ciclo de 5 miembros. Más preferentemente, es un átomo de nitrógeno del ciclo de 5 miembros el que forma el enlace con el resto de la fórmula (I).

En una realización preferida, en los ciclos condensados, el enlace de condensación no comprende ningún átomo de nitrógeno, es decir, es un enlace carbono-carbono. Esto significa que, cuando es un átomo de nitrógeno del ciclo de 5 miembros el que forma el enlace con el resto de la fórmula (I), el ciclo de 6 miembros puede comprender de ninguno a tres átomos de nitrógeno (en su estructura de ciclo, es decir, sin incluir ningún átomo de nitrógeno comprendido por ningún sustituyente del ciclo).

En una realización preferida, el ciclo de 6 miembros no comprende ningún átomo de nitrógeno (incluyendo el enlace de condensación) y, por lo tanto, los átomos de anillo de 1 a 4 nitrógenos de R_2 deben ser átomos de anillo de 1 a 3 nitrógenos y deben estar todos comprendidos en el ciclo de 5 miembros, (excluyendo el enlace de condensación). Los ejemplos de dichos anillos heteroarilo son los anillos indolilo, bencimidazolilo, indazolilo y benzotriazolilo. Mucho más preferentemente, el anillo heteroarilo es un anillo bencimidazolilo o benzotriazolilo.

En cualquiera de estas realizaciones, el ciclo de 5 miembros es un anillo imidazolilo o 1,2,3-triazolilo, y, más preferentemente, es un anillo 1,2,3-triazolilo.

En una realización particular preferida, el anillo de seis miembros que comprende W, X, Y y Z es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; R_1 es H; y R_2 es un anillo bencimidazolilo o benzotriazolilo.

En una realización particular, todos de W, X, Y y Z son CH; R_1 es H; y R_2 es un anillo bencimidazolilo o benzotriazolilo.

En una realización, el anillo heteroarilo es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros. Preferentemente, este anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros está formado por un ciclo de 6 miembros condensado con un ciclo de 6 miembros y, más preferentemente, uno de los ciclos de 6 miembros no comprende ningún átomo de nitrógeno en el anillo (incluyendo el enlace de condensación).

En una realización particular, el anillo de seis miembros que comprende W, X, Y y Z es una piridina en donde X o Y es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; R_1 es H; y R_2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros como se ha definido anteriormente.

En una realización particular, todos de W, X, Y y Z son CH; R_1 es H; y R_2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros como se ha definido anteriormente.

En cualquiera de las realizaciones anteriores, el anillo heterocíclico R_2 puede estar sin sustituir o puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con un sustituyente o, en su caso, con más de un sustituyente.

Los grupos sustituyentes de R_2 adecuados incluyen:

- alquilo, alcoxi, tioalcoxi y derivados halogenados de los mismos;
- halógeno;
- fenilo y fenilo sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos, o halógeno;
- $=O$, $-C(=O)R_a$ o $-C(=O)OR_a$, en donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente o un derivado halogenado del mismo; y
- piridilo y piridilo sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos, o halógeno;
- tiofenilo, furano o pirrol y tiofenilo, furano o pirrol sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos, o halógeno.

El sustituyente de R_2 es preferentemente un grupo relativamente apolar. Por lo tanto, en una realización, el grupo sustituyente de R_2 se selecciona de:

- alquilo, alcoxi, tioalcoxi y derivados halogenados de los mismos;
- halógeno;
- fenilo y fenilo sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos, o halógeno;

El término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente. Un grupo alquilo preferido es etilo o metilo, e incluso más preferentemente es metilo.

En el contexto de la presente invención, el término "alcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-OR_a$, en donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Un grupo alcoxi preferido es etoxi o metoxi, e incluso más preferentemente es metoxi. En una realización distinta, el grupo alcoxi se refiere a un grupo alquilo en donde una de las unidades hidrocarbonadas no terminales de la cadena de alquilo se reemplaza por un átomo de oxígeno.

En el contexto de la presente invención, el término "tioalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-SR_a$, en donde R_a es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Un grupo tioalcoxi preferido es tioetoxi ($-SEt$) o tiometoxi ($-SMe$),

e incluso más preferentemente es tiometoxi. En una realización distinta, el grupo tioalcoxi se refiere a un grupo alquilo en donde una de las unidades hidrocarbonadas no terminales de la cadena de alquilo se reemplaza por un átomo de azufre.

5 En el contexto de la presente invención, el término "halogenado" se refiere a sustitución de halógeno, en otras palabras, cualquiera de los grupos alquilo, alcoxi, tioalcoxi anteriores pueden estar total o parcialmente sustituidos con un átomo de halógeno. Preferentemente, el átomo de halógeno es F o Cl y, más preferentemente, es F. Un sustituyente halogenado particular preferido es el grupo trifluorometilo ($-\text{CF}_3$).

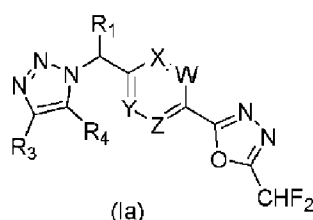
10 El término "halógeno" tiene el significado definido anteriormente. Son halógenos preferidos Cl y F, ambos cuando el halógeno es el sustituyente de R_2 , y cuando es el sustituyente de fenilo o piridilo, cuando el fenilo o piridilo es el sustituyente de R_2 . En una realización, el grupo R_2 , o el fenilo o piridilo cuando es el sustituyente de R_2 , es monohalogenado, dihalogenado o trihalogenado, tal como monoclorado, diclorado, triclorado o monofluorado, difluorado o trifluorado.

15 En una realización particularmente preferida, el sustituyente de R_2 es halógeno o fenilo sustituido con halógeno como se ha definido anteriormente.

20 En una realización preferida, R_2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros como se ha definido en cualquier realización anterior y está sustituido con al menos un grupo relativamente apolar como se ha definido en cualquier realización anterior, preferentemente con fenilo o fenilo sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos. En una realización muy preferida, R_2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros como se ha definido en cualquier realización anterior y está sustituido con al menos un grupo fenilo, tal como uno o dos grupos fenilo, en donde cada uno de estos grupos fenilo puede estar halogenado, tal como monohalogenado, dihalogenado o trihalogenado, por ejemplo, monoclorado, diclorado, triclorado o monofluorado, difluorado o trifluorado. Opcionalmente, en esta realización muy preferida, el anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros también está sustituido con halógeno como se ha definido en cualquier realización anterior.

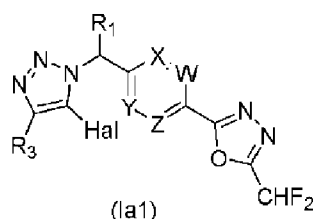
30 En una realización preferida, R_2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros como se ha definido en cualquier realización anterior y está sustituido con al menos un grupo relativamente apolar seleccionado de alquilo, alcoxi, tioalcoxi y derivados halogenados de los mismos; y halógeno, como se ha definido en cualquier realización anterior. En una realización muy preferida, R_2 es un anillo heteroarilo monocíclico de 9 miembros como se ha definido en cualquier realización anterior y está sustituido con halógeno, tal como monohalogenado, dihalogenado o trihalogenado, por ejemplo, monoclorado, diclorado, triclorado o monofluorado, difluorado o trifluorado.

35 En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)



40 en donde R_1 , W, X, Y y Z son como se han definido en cualquier realización anterior; y R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente de un grupo relativamente apolar como se ha definido en cualquier realización anterior, o R_3 y R_4 , junto con las posiciones 4 y 5 del triazol, forman un ciclo de 6 miembros como se ha definido en cualquiera de las realizaciones anteriores. En una realización particularmente preferida, R_4 es H. El grupo relativamente apolar es preferentemente un fenilo o fenilo sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos, o halógeno, mucho más preferentemente sustituido con halógeno.

En una realización particular preferida, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia1)



50 en donde

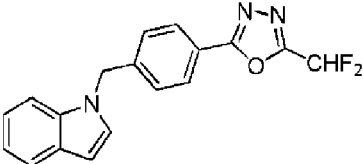
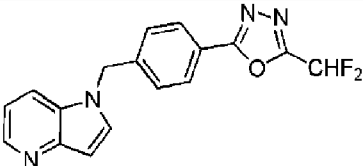
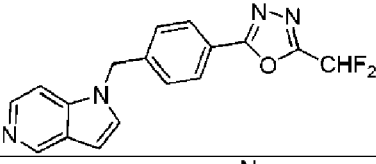
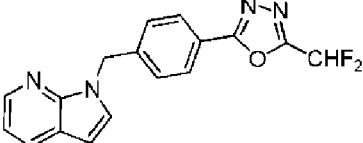
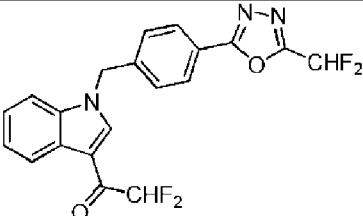
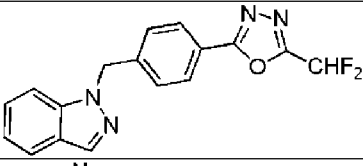
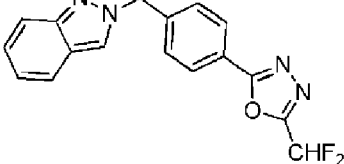
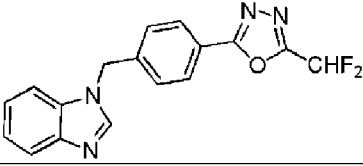
R₁, W, X, Y y Z son como se han definido en cualquier realización anterior;

R₃ se selecciona de un grupo relativamente apolar como se ha definido en cualquier realización anterior y es preferentemente un fenilo o fenilo sustituido con alquilo, alcoxi, tioalcoxi o derivados halogenados de los mismos, o halógeno, mucho más preferentemente sustituido con halógeno; y

5

Hal es halógeno como se ha definido en cualquier realización anterior.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la siguiente lista:

N.º	Nombre	Estructura
[1]	2-(4-((1 <i>H</i> -indol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[2]	2-(4-((1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[3]	2-(4-((1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>C</i>]piridin-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[4]	2-(4-((1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[5]	1-(1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)-2,2-difluoroetanona	
[6]	2-(4-((1 <i>H</i> -indazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[7]	2-(4-((2 <i>H</i> -indazol-2-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[8]	2-(4-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	

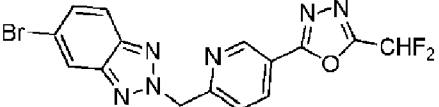
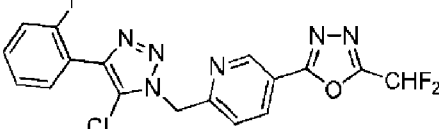
[9]	1-(5,6-dicloro-1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2,2-difluoroetanona	
[10]	2-(4-((5,6-dicloro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[11]	2-(4-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]1,2,3]triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[12]	Mezcla de tres regioisómeros triazólicos	
[13]	2-(4-((6-cloro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]1,2,3]triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[14]	1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)quinol-2(1 <i>H</i>)-ona	
[15]	1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-3,3-dimetilindolin-2-ona	
[16]	2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)isoindolin-1,3-diona	
[17]	2-(difluorometil)-5-(4-((5-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[18]	1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-ona	

[19]	1'-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona	
[20]	2-(4-(1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[21]	2-(6-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[22]	2-(6-((5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[23]	2-(6-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[24]	2-(6-((5,6-dicloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[25]	2-(6-((5,6-dicloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[26]	2-(difluorometil)-5-(6-((4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[27]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[28]	1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo	
[29]	2-(4-((4-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	

[30]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-(4-(trifluorometil) fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[31]	2-(4-((4-(<i>tert</i> -butil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[32]	2-(4-((4-(ciclohexil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[33]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-(piridin-4-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[34]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-(piridin-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[35]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-(tiofen-3-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[36]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-(tiofen-2-il)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[37]	2-(difluorometil)-5-(4-(1-(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[38]	2-(difluorometil)-5-(4-((4,5-difenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[39]	2-(difluorometil)-5-(4-((5-metil-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[40]	2-(difluorometil)-5-(4-((4-metil-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol	
[41]	2-(difluorometil)-5-(6-((4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[42]	2-(difluorometil)-5-(5-((4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol	
[43]	2-(6-((4-(4-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[44]	2-(6-((4-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	

[45]	2-(6-((4-(3-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[46]	2-(6-((4-(3,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[47]	2-(6-((4-(3,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[48]	2-(difluorometil)-5-(6-((4-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[49]	2-(difluorometil)-5-(6-((4-(2,6-difluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[50]	2-(6-((4-(3-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[51]	2-(4-((5-cloro-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[52]	2-(6-((5-cloro-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[53]	2-(6-((5-cloro-4-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[54]	2-(6-((5-cloro-4-(3-clorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[55]	2-(6-(cloro(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[56]	2-(difluorometil)-5-(6-((4-(3,5-difluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	

[57]	2-(difluorometil)-5-(6-((4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[58]	2-(6-((5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[59]	2-(difluorometil)-5-(6-((5,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[60]	2-(6-((5,6-dicloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[61]	2-(difluorometil)-5-(6-((5,6-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol	
[62]	2-(6-((6-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (enriquecido con respecto al Ejemplo 58)	
[63]	2-(6-((5-bromo-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol (enriquecido con respecto al Ejemplo 57)	
[64]	2-(6-((5-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[65]	2-(6-((6-bromo-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	

[66]	2-(6-((5-bromo-2 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-2-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	
[67]	2-(6-((5-cloro-4-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol	

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma de sales, solvatos o estereoisómeros.

5 El término "sal" debe entenderse como cualquier forma de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención en la que dicho compuesto está en forma iónica, o está en forma iónica y acoplado a un contraión (un catión o anión). Preferentemente, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable, es decir, una sal que se tolera fisiológicamente, lo que significa que no es tóxica, en particular, como resultado del contraión, cuando se usa de manera adecuada (es decir, en dosis médicas razonables) para un tratamiento de acuerdo con la presente invención.

10 La preparación de las sales puede lograrse mediante métodos conocidos en la técnica. En general, dichas sales se preparan haciendo reaccionar las formas de base libre de los compuestos de la invención con la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

15 El término "solvato", de acuerdo con esta invención, debe entenderse como que significa cualquier compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención en la que dicho compuesto está unido por un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos tales como metanolato. Un solvato preferido es el hidrato. Preferentemente, el solvato es un solvato farmacéuticamente aceptable, es decir, un solvato que se tolera fisiológicamente, lo que significa que no es tóxico, en particular, como resultado de la molécula solvatante cuando se usa de manera adecuada (es decir, en dosis médicas razonables) para un tratamiento de acuerdo con la presente invención.

20 Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a enantiómeros, diastereómeros o mezclas de los mismos, tales como racematos, de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención. Análogamente, el término también abarca isómeros geométricos alrededor de cualquier doble enlace presente en el compuesto de fórmula (I), es decir, isómeros (E) e isómeros (Z) (isómeros trans y cis). Además, el término también abarca rotámeros de los compuestos de fórmula (I).

30 Cualquier compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención puede existir en diferentes formas tautoméricas. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto de fórmula (I) que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en la otra. Son pares tautoméricos comunes amina-imina, amida-ácido imídico o ceto-enol.

35 El término "profármaco" se refiere a derivados de los compuestos de fórmula (I) que se convierten *in vivo* en los compuestos de fórmula (I), tal como mediante hidrólisis enzimática.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a diferentes procesos para la preparación de compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente. Todas las referencias a W, X, Y, Z, R₁, R₂, R₃, R₄, Hal y cualquier otra posición variable son como se han definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de la presente invención.

45 Los procesos de la presente invención comprenden transformar un tetrazol de fórmula (II) en un oxadiazol de fórmula (I) en presencia de anhídrido difluoroacético (DFAA). La reacción representa una acilación en una sola etapa y termólisis con pérdida de N₂. El DFAA se añade en exceso molar respecto al tetrazol, tal como con un exceso molar de 5 a 30 veces.

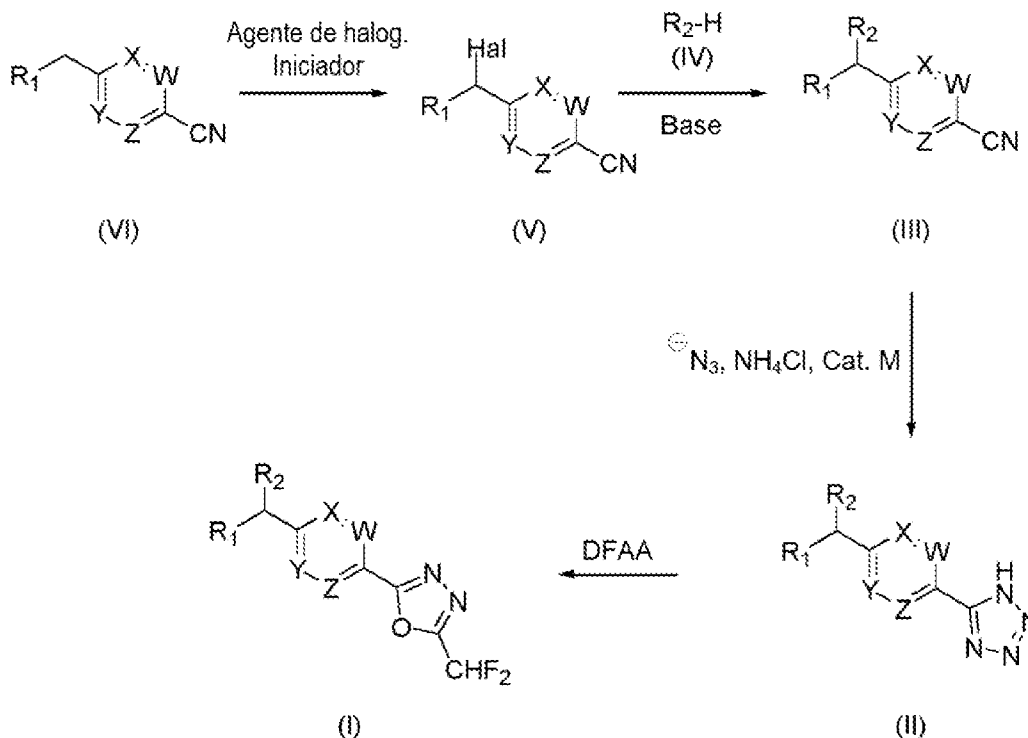
50 La reacción normalmente se realiza en un intervalo de temperatura de 40 a 120 °C. En una realización, cuando uno o dos de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH, el intervalo de temperatura se encuentra en el extremo inferior del intervalo, tal como, por ejemplo, de 40 a 80 °C. En otra realización, cuando cada uno de W, X, Y y Z es CH, el intervalo de temperatura se encuentra en el extremo superior del intervalo, tal como de 80 a 120 °C.

55 Los ejemplos de disolventes adecuados para la reacción son hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como diclorometano o cloroformo; o acetona. Sin embargo, en una realización preferida, la reacción se realiza en ausencia de estos disolventes, ya que DFAA sirve como disolvente y como agente acilante. Una vez completada la reacción, el oxadiazol de fórmula (I) se aísla mediante métodos convencionales en la técnica tales como extracción orgánica y cromatografía en columna de sílice.

El DFAA está disponible en el mercado, tal como en Fluorochem Ltd. (N.º 034690).

El tetrazol de fórmula (II) puede obtenerse de varias maneras.

5



Esquema I. Método A.

En una realización, el tetrazol de fórmula (II) se obtiene como se describe en el Esquema I anterior (también denominado en el presente documento Método A). Esto implica hacer reaccionar nitrilo (III) con un ion azida en presencia de una sal de adición de ácido de amonio o de una amina.

Las fuentes representativas de iones azida son las azidas metálicas, especialmente azidas de metales alcalinos, tales como azida de sodio o trialkilsilil azidas que tienen de uno a cuatro átomos de carbono en cada uno de los grupos alquilo, tales como trimetilsilil azida y trietilsilil azida. Se prefiere particularmente la azida de sodio. La relación molar de azida a nitrilo de fórmula (III) se mantiene generalmente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1.

Son ejemplos de sales de adición de ácido adecuadas las sales con ácidos minerales, especialmente ácido clorhídrico, y con ácidos orgánicos tales como ácidos alcanosulfónicos, por ejemplo, ácidos metano y etano sulfónicos, ácido p-toluenosulfónico o ácido benceno-sulfónico. Son ejemplos de aminas adecuadas para formar sales de adición de ácido las aminas terciarias tales como trimetilamina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina o N-metilmorfolina. Se prefiere particularmente el cloruro de amonio. La relación molar de esta sal a nitrilo de fórmula (III) se mantiene generalmente en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, y normalmente es al menos equimolar con respecto a la azida.

Puede emplearse un ácido de Lewis metálico como catalizador de reacción. El metal coordina los grupos nitrilo y azida y reduce la barrera para el ataque nucleófilo de la azida. Se ha publicado una diversidad de catalizadores en la técnica e incluyen sales de haluro de litio o cobre, tales como cloruro de litio u óxidos de yoduro de cobre o cinc. El catalizador es preferentemente cloruro de litio. La relación molar de catalizador a nitrilo de fórmula (III) se mantiene generalmente en el intervalo de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 2:1.

La reacción normalmente transcurre en un disolvente inerte a la reacción. Son ejemplos de disolventes inertes a la reacción adecuados para este proceso N,N-dimetilformamida (DMF), hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (DMC) o cloroformo; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano (THF); benceno o piridina. Se prefiere particularmente DMF.

La reacción se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de 50 a 120 °C.

Existen sales de adición de ácido de amoníaco o aminas, así como azidas y catalizadores metálicos fácilmente disponibles en el mercado, por ejemplo, en Sigma-Aldrich (cloruro de amonio, N.º 254134; azida de sodio, N.º S2002; cloruro de litio, N.º L4408).

- 5 En una realización, el nitrilo de fórmula (III) se obtiene haciendo reaccionar un haluro de alquilo de fórmula (V) con una amina heterocíclica de fórmula (IV) en presencia de una base.

Pueden emplearse bases diferentes para esta alquilación, tales como hidruros de metales alcalinos, por ejemplo, NaH; hexametildisilazanos de metales alcalinos (HMDS), por ejemplo, LiHMDS; diisopropilamida de litio (LDA); o carbonatos de metales alcalinos, tales como Na₂CO₃. Son bases preferidas NaH y Na₂CO₃. Generalmente se emplean de 1 a 3 equivalentes molares de base.

La reacción se realiza normalmente en disolventes apróticos tales como THF, dioxano, DMF o sulfóxido de dimetilo (DMSO). Un disolvente preferido es DMF.

15 Preferentemente, la amina heterocíclica de fórmula (IV) se trata en primer lugar con la base con el fin de desprotonar la amina heterocíclica y después se añade el haluro de fórmula (V).

La reacción puede realizarse a temperaturas que varían de -78 °C a la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Una vez completada la reacción, el nitrilo de fórmula (III) se aísla mediante métodos convencionales en la técnica tales como extracción orgánica y cromatografía en columna de sílice.

El haluro de fórmula (V) es generalmente un bromuro, yoduro o cloruro y, más preferentemente, es un bromuro.

25 Los haluros de fórmula (V) están disponibles en el mercado, tal como en Sigma Aldrich (4-(bromometil)benzonitrilo; N.º 144061) o Matrix Scientific (6-bromometil-nicotinonitrilo; N.º 058787).

Las aminas heterocíclicas de fórmula (IV) también pueden adquirirse fácilmente en el mercado, tal como en Sigma Aldrich (imidazol, N.º 56750; tetrazol, N.º 88185; indol, N.º I3408).

30 Las bases también están disponibles en el mercado, tal como en Sigma Aldrich (hidruro de sodio; N.º 223441).

Sin embargo, en una realización, los haluros de fórmula (V) pueden prepararse mediante halogenación del correspondiente compuesto de alquilo de fórmula (VI), es decir, reacción del compuesto alquilo de fórmula (VI) con un agente de halogenación.

40 El agente de halogenación puede ser cualquier agente de halogenación convencional. Los ejemplos de dichos agentes de halogenación son agentes de bromación tales como bromo, bromuro de hidrógeno, *N*-bromosuccinimida (NBS), bromuro cúprico, tribromuro de tetrametilamonio, hipobromito de trifluoroacetilo, ácido dibromoisocianúrico; agentes de yodación tales como yodo, cloruro de yodo, hipoyodito de trifluoroacetilo y *N*-yodosuccinimida; o agentes de cloración tales como cloro, cloruro de tionilo, *N*-clorosuccinimida o cloruro cúprico. Entre estos, se prefieren *N*-bromosuccinimida, *N*-yodosuccinimida y *N*-clorosuccinimida. La cantidad del agente de halogenación es preferentemente de 1 a 4 equivalentes molares con respecto al compuesto de alquilo de fórmula (VI).

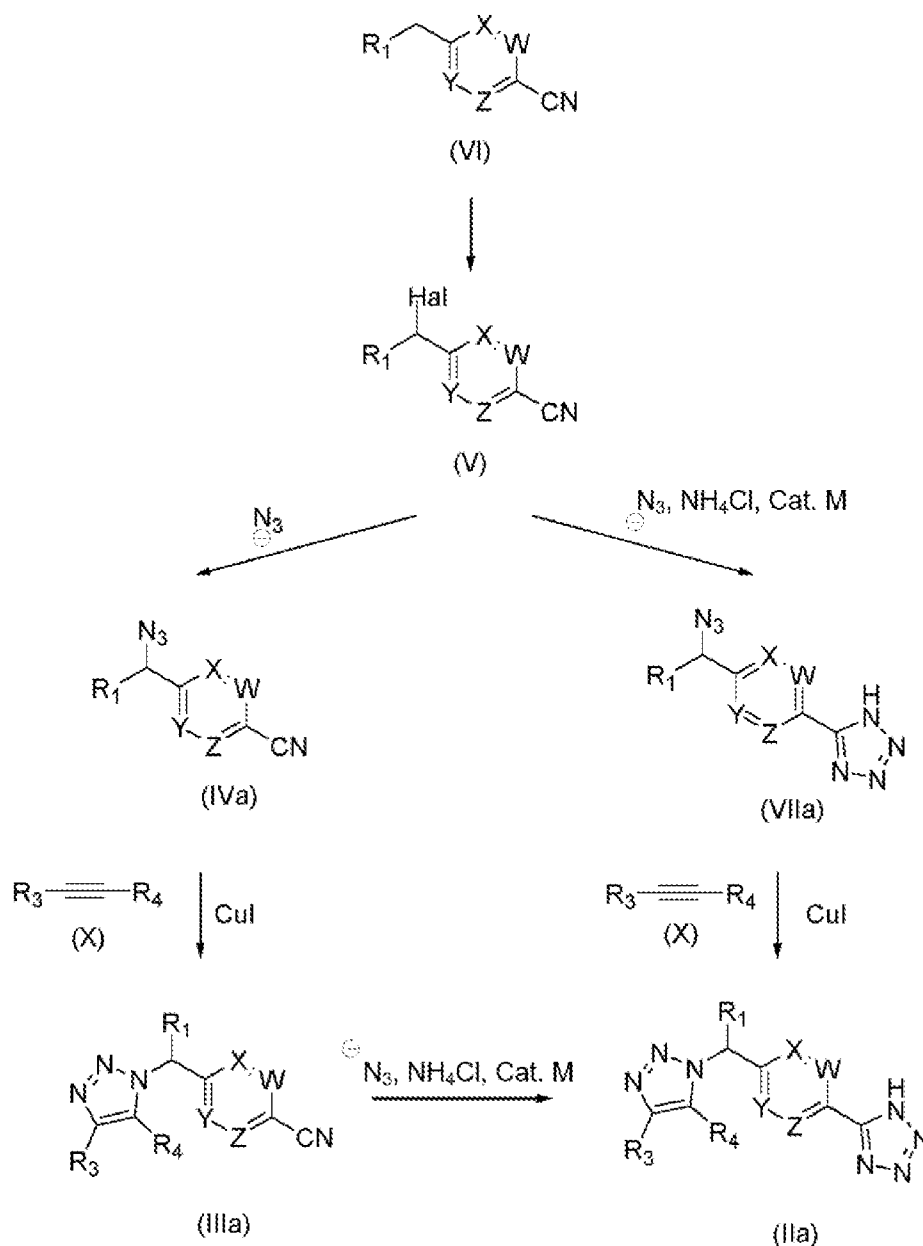
45 Los ejemplos de disolventes que pueden usarse en la reacción de halogenación incluyen hidrocarburos tales como heptano, hexano, ciclohexano, pentano, tolueno y xileno; éteres tales como dietil éter, THF o dioxano; hidrocarburos halogenados tales como, cloroformo o DCM; DMF, acetato de etilo, DMSO o MeCN. El disolvente es preferentemente DMF.

50 La reacción de halogenación mencionada anteriormente se realiza preferentemente en presencia de un iniciador radicalario. Los ejemplos del iniciador radicalario incluyen 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN), 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo) (V-40), peróxido de benzoilo o (PhCOO)₂. Un iniciador radicalario preferido es AIBN. La cantidad del iniciador radicalario es preferentemente de 0,01 a 0,5 equivalentes molares con respecto al compuesto de alquilo de fórmula (VI).

55 La reacción normalmente se realiza a una temperatura de 0 a 100 °C. Una vez completada la reacción, el haluro de fórmula (V) se aísla mediante métodos convencionales en la técnica tales como extracción orgánica y cromatografía en columna de sílice.

60 Los compuestos de alquilo de fórmula (VI) están fácilmente disponibles en el mercado, tal como en Sigma Aldrich (*p*-tolunitrilo; N.º 132330) o Acros Organics (5-ciano-2-metilpiridina; N.º 15259816); al igual que los agentes de halogenación y los iniciadores radicalarios, tal como en Sigma-Aldrich (*N*-clorosuccinimida, N.º 109681; AIBN, N.º 441090).

65 En una realización distinta, el tetrazol de fórmula (II) se obtiene como se describe en el Esquema II a continuación (también denominado en el presente documento Método B).



Esquema II. Método B.

- 5 El método B se aplica específicamente a los compuestos de fórmula (Ia) descritos anteriormente.

El tetrazol de fórmula (IIa) puede obtenerse a partir de nitrilo (IIIa) de la misma manera que se describió anteriormente para la transformación de nitrilo (III) en tetrazol (II).

- 10 El nitrilo (IIIa) puede prepararse a partir del compuesto azido (IVa) haciendo reaccionar este último con un alquino de fórmula (X). La reacción representa una 1,3-cicloaddición entre los grupos funcionales azida y alquino.

La reacción normalmente emplea un catalizador de cobre (I). Puede emplearse directamente un catalizador de Cu(I) tal como yoduro de cobre, cloruro de cobre o bromuro de cobre, preferentemente yoduro de cobre, o, como alternativa, también puede usarse una especie de Cu (II), por ejemplo, sulfato de cobre o acetato de cobre, junto con un agente reductor tal como una sal de ácido ascórbico, por ejemplo, ascorbato de sodio, y estas dos especies reaccionarán para generar la especie catalítica de Cu(I) *in situ*. Cuando se emplean directamente especies de cobre(I), por lo general se recurre a ultrasonidos y/o a una base con el fin de potenciar la velocidad de reacción. Son ejemplos de bases adecuadas las bases de amina tales como trimetilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). Un iniciador preferido es DIPEA.

La cicloadición puede realizarse en una diversidad de disolventes tales como disolventes próticos, por ejemplo, alcoholes o agua; o disolventes apróticos, por ejemplo, THF, DMSO, DMF, tolueno o acetona. El disolvente es preferentemente DMF.

- 5 La reacción por lo general se realiza con cantidades equimolares de azida (IVa) y alquino (X), y cuando se emplea un catalizador de cobre, generalmente se añade en cantidades catalíticas. Cuando se recurre a una base, por lo general se usa en exceso molar.

- 10 La cicloadición puede ejecutarse en condiciones suaves, tal como a temperatura ambiente (20-25 °C), pero también puede realizarse a temperaturas más altas o bajo irradiación con microondas. Una vez completada la reacción, el nitrilo de fórmula (IIIa) puede aislarse mediante métodos convencionales en la técnica tales como extracción orgánica y cromatografía en columna de sílice.

- 15 Los catalizadores y bases de cobre están fácilmente disponibles en el mercado, tal como, por ejemplo, en Celtic Chemicals (yoduro cuproso, N.º P400) o Sigma-Aldrich (DIPEA, N.º 387649).

- 20 Los compuestos azido de fórmula (IVa) pueden prepararse haciendo reaccionar un haluro de fórmula (V) con una azida. Las condiciones se seleccionan cuidadosamente de manera que no tenga lugar ninguna cicloadición entre la azida y el grupo nitrilo del compuesto azido de fórmula (IVa). Esto se consigue realizando la transformación en un sistema similar al empleado para la transformación de (V) en (VIIa), sólo que se emplean condiciones mucho más suaves. Específicamente, la reacción se realiza a temperatura ambiente y no se emplean sales de adición de ácido de amoníaco o de amina, ni catalizadores.

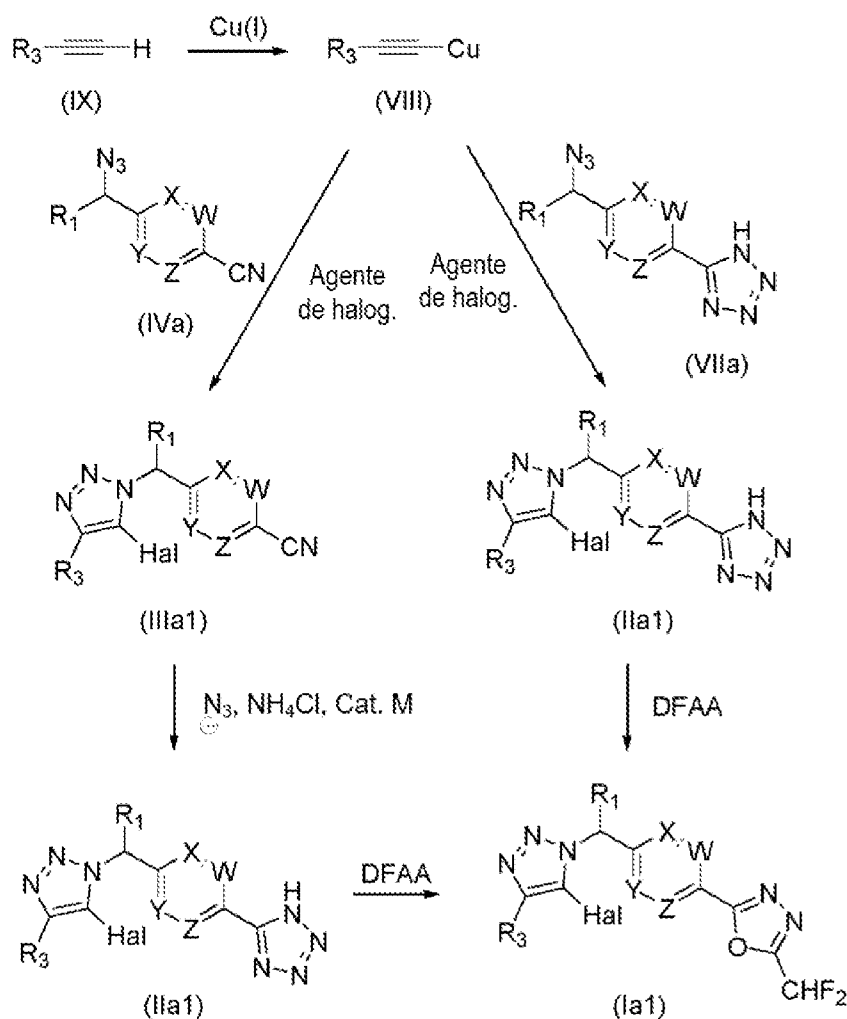
- 25 Los haluros de fórmula (V) y los compuestos de alquilo de fórmula (VI) pueden prepararse como se ha descrito anteriormente.

- 30 En una vía alternativa de acuerdo con el Método B, los tetrazoles de fórmula (IIa) se preparan a partir de compuestos azido de fórmula (VIIa) y alquinos de fórmula (X) empleando la misma reacción que se describió anteriormente para la transformación de compuestos azido de fórmula (IVa) en nitrilos de fórmula (IIIa).

- 35 A diferencia de la vía que transcurre a través de los intermedios (IVa) e (IIIa), de acuerdo con el cual se realizan tres reacciones independientes, en concreto, una sustitución nucleófila que introduce el grupo N_3 y las cicloadiciones de nitrilo y alquino, la vía que transcurre a través del intermedio (VIIa) proporciona una sustitución nucleófila N_3 de una sola etapa y cicloadición de nitrilo. Esta doble transformación en una sola etapa puede conseguirse empleando la misma reacción que se describió anteriormente para la transformación de nitrilos de fórmula (IIIa) en tetrazoles de fórmula (IIa), asegurando solamente que se emplean al menos dos equivalentes molares de azida con respecto al haluro de fórmula (V). Se ha descubierto sorprendentemente que la vía que transcurre a través de los intermedios (IVa) y (IIIa) es particularmente adecuada para compuestos en donde uno o dos de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH, ya que se obtienen mejores rendimientos globales que cuando transcurre a través del intermedio (VIIa).

- 40

En una realización distinta, el tetrazol de fórmula (II) se obtiene como se describe en el Esquema III a continuación (también denominado en el presente documento Método C).



Esquema III. Método C.

El método C se aplica específicamente a los compuestos de fórmula (Ia1) descritos anteriormente.

El tetrazol halogenado de fórmula (IIa1) puede obtenerse a partir de nitrilo halogenado (IIIa1) de la misma manera que se describió anteriormente para la transformación de nitrilo (IIIa) en tetrazol (IIa).

Los nitrilos halogenados de fórmula (IIIa1) pueden prepararse a partir de acetiluros cuprosos de fórmula (VIII) haciendo reaccionar estos últimos con un compuesto azido de fórmula (IVa) en presencia de un agente de halogenación.

Los agentes de halogenación pueden ser, por ejemplo, los descritos anteriormente para la transformación de compuestos de alquilo de fórmula (VI) en haluros de fórmula (V), sin embargo, el agente de halogenación es preferentemente una *N*-halosuccinimida.

El compuesto azido, el acetiluro cuproso y el agente de halogenación pueden añadirse a la mezcla de reacción al mismo tiempo, sin embargo, se obtienen mejores rendimientos de los nitrilos halogenados de fórmula (IIIa1) si primero se hace reaccionar el compuesto azido con el acetiluro cuproso, formando de este modo un intermedio 1,2,3-triazólico cuproso y después se añade el agente de halogenación.

El compuesto azido, el acetiluro cuproso y el agente de halogenación pueden emplearse en cantidades equimolares, sin embargo, el compuesto azido y el agente de halogenación se usan por lo general en un exceso muy ligero, tal como en cantidades molares de 1,1 a 2 veces con respecto al compuesto azido.

Los disolventes normalmente empleados para la transformación son hidrocarburos clorados tales como DCM, dicloroetano o cloroformo.

La reacción puede transcurrir a temperatura ambiente o superior, tal como desde 20 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Si no se desea la halogenación de otras posiciones, tal como de la posición de R_1 , las condiciones se

pueden ajustar para evitar esto, tal como empleando condiciones de reacción suaves, por ejemplo, ejecutando la reacción a temperatura ambiente en lugar de a temperatura de reflujo, o reduciendo el tiempo de reacción.

Una vez completada la reacción, el nitrilo halogenado de fórmula (IIIa1) puede aislarse mediante métodos convencionales en la técnica tales como extracción orgánica y cromatografía en columna de sílice.

Los acetiluros cuprosos de fórmula (VIII) pueden obtenerse haciendo reaccionar un alquino correspondiente de fórmula (IX) con una especie de cobre(I).

Son especies de Cu(I) representativas los haluros de cobre(I), tales como el yoduro de cobre o el cloruro de cobre. Como alternativa, también puede usarse una especie de Cu(II), por ejemplo, sulfato de cobre, junto con un agente reductor tal como cloruro de hidroxilamonio. La especie de Cu(I) es preferentemente CuI.

La reacción generalmente se realiza disolviendo el haluro de cobre en un disolvente que es menos ácido que el alquino, tal como disolventes de éter, por ejemplo, dietil éter, THF; hidrocarburos clorados y no clorados, por ejemplo, diclorometano o tolueno; o trimetilamina, amoníaco acuoso o hidróxido de amonio. Preferentemente, la reacción se realiza en hidróxido de amonio.

Los alquinos de fórmula (IX) o (X) están fácilmente disponibles en el mercado, tal como de Sigma Aldrich (fenilacetileno, N.º 117706; etiniltolueno, N.º 206504; o cloro-4-etinilbenceno N.º 206474).

También pueden adquirirse especies de cobre(I) o cobre(II) adecuadas en las reacciones anteriores, tal como en Sigma Aldrich (cloruro de cobre(I), N.º 651745; sulfato de cobre (II), N.º 451657).

En una vía alternativa de acuerdo con el Método C, los tetrazoles de fórmula (IIa1) se preparan directamente a partir de compuestos azido de fórmula (VIIa) y acetiluros cuprosos de fórmula (VIII) empleando la misma reacción que se describió anteriormente para la reacción de compuestos azido de fórmula (IVa) con acetiluros cuprosos de fórmula (VIII) para producir nitrilos halogenados de fórmula (IIIa1). Se ha descubierto inesperadamente que la vía que transcurre a través de los intermedios (IVa) y (IIIa1) es particularmente adecuada para compuestos en donde uno o dos de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH, ya que se obtienen mejores rendimientos globales que cuando transcurre a través del intermedio (VIIa).

Pueden usarse variaciones de los métodos sintéticos anteriores dentro del conocimiento general común de un experto en la materia para llegar a los diferentes compuestos de fórmula (I) a los que se refiere la presente invención.

Por ejemplo, cuando R₁ es halógeno, cualquiera de los oxadiazoles anteriores de fórmula (I) puede halogenarse simplemente empleando condiciones de halogenación como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "excipiente" se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distintos del principio activo (según la definición de la Agencia Europea del Medicamento - EMA). Preferentemente, incluyen un "portador, adyuvante y/o vehículo". Los portadores son formas a las que se incorporan sustancias para mejorar el suministro y la eficacia de los fármacos. Los portadores de fármacos se usan en sistemas de suministro de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones *in vivo* del fármaco, disminuir el metabolismo del fármaco o reducir la toxicidad del fármaco. Los portadores también se usan para aumentar la eficacia del suministro del fármaco a los sitios diana de la acción farmacológica. El adyuvante es una sustancia añadida a una formulación de medicamento que afecta a la acción del principio activo de una manera predecible. El vehículo es un excipiente o una sustancia, preferentemente sin acción terapéutica, utilizado como medio para proporcionar volumen para la administración de medicamentos (*Stedman's Medical Spellchecker*® 2006 Lippincott Williams y Wilkins). Dichos portadores farmacéuticos, adyuvantes o vehículos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en "*Remington's Pharmaceutical Sciences*" de E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que han de usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para su aplicación en seres humanos y/o animales, preferentemente, seres humanos, incluyendo bebés, niños y adultos, y puede producirse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, aquellos descritos o mencionados en las Farmacopeas Española y de los EE.UU. y textos de referencia similares.

La composición farmacéutica de la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la administración de fármacos, tal como la administración intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intravenosa, intraarterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracaneal o tópica. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos y cápsulas y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como

aglutinantes, por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la preparación de comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato de almidón de sodio o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden ser soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles. Pueden usarse excipientes adecuados tales como cargas, agentes tamponantes o tensioactivos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, para su uso como medicamento. En una realización preferida, el medicamento es para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6.

De forma similar, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o estereoisómero del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6 en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo.

De forma similar, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o estereoisómero del mismo, en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6.

Como se usa en el presente documento, una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6 se refiere a una enfermedad o un trastorno mediados, al menos en parte, por HDAC6. Los ejemplos de dichas enfermedades o trastornos se revisan en Van Helleputte *et al.*, 2014, *Research and Reports in Biology*, 5: 1-13; Seidel *et al.*, *Epigenomics*, 2015, 7(1): 103-118; Ke *et al.*, *Mol Med*, 2018, 24:33; Jian *et al.*, *Neuroscience Letters*, 2017, 658: 114-120.

En una realización, la enfermedad o el trastorno relacionados con HDAC6 se seleccionan de cáncer, tal como cáncer de próstata, mieloma múltiple o glioblastoma multiforme; inflamación; un trastorno neurodegenerativo, tal como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular espinal o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; una enfermedad autoinmunitaria, tal como esclerosis múltiple, artritis reumatoide o hepatitis autoinmunitaria; neuropatía periférica, tal como neuropatía diabética o inducida por quimioterapia; trastorno depresivo mayor; una enfermedad renal, tal como enfermedad del riñón poliquístico autosómica dominante, nefritis lúpica o lesión renal aguda; o rechazo de trasplante.

Además de su capacidad para dirigirse selectivamente a HDAC6, se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la presente invención poseen buena permeabilidad de la barrera cerebral. Por lo tanto, una realización preferida de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6 del sistema nervioso central, tales como las enfermedades o trastornos neurodegenerativos mencionados anteriormente, esclerosis múltiple o depresión.

En el contexto de esta invención, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la mejora o eliminación de la enfermedad o el trastorno.

En el contexto de esta invención, el término "prevención" o "prevenir" se refiere a la reducción o eliminación del riesgo de que la enfermedad o el trastorno empeore, aparezca o reaparezca.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse con al menos otro fármaco para proporcionar una terapia combinada. Este otro fármaco o fármacos pueden ser parte de la misma composición, o pueden proporcionarse como una composición separada y pueden administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes. En una realización, puede usarse más de un compuesto de la presente invención en combinación entre sí, como es, por ejemplo, el caso de los Ejemplos 12, 57 o 58 descritos en el presente documento. En dichas combinaciones, por ejemplo, en el caso de los Ejemplos 12, 57 o 58, los diferentes compuestos de la presente invención pueden estar presentes en diferentes cantidades entre sí.

También se ha descubierto inesperadamente que los compuestos de la presente invención poseen un buen perfil de solubilidad así como una genotoxicidad mejorada, que son propiedades de las que con frecuencia carecen los inhibidores de HDAC6.

En general, los compuestos de la invención se emplean en cantidades terapéuticamente eficaces. Un experto médico puede establecer lo que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz para cualquier compuesto dado de la invención basándose en una serie de factores tales como la eficacia relativa del compuesto elegido, la gravedad del trastorno que se está tratando o el peso o la edad del paciente.

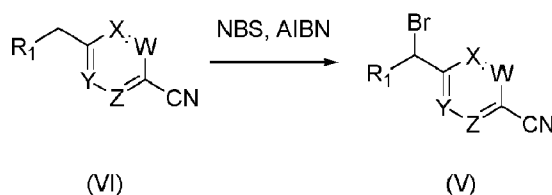
Los siguientes ejemplos ilustrativos se proporcionan para ayudar en la comprensión de la presente invención.

Síntesis de los compuestos de la presente invención

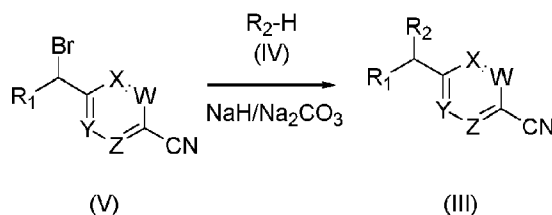
A menos que se indique otra cosa, los reactivos y sustratos se adquirieron en proveedores comerciales (Cymit Química S.L. y Sigma-Aldrich). Los análisis por cromatografía en capa fina (CCF) se realizaron en gel de sílice 60 F254, usando placas de aluminio, y se visualizaron con lámparas UV. La cromatografía ultrarrápida se realizó en columnas de gel de sílice 60 (malla 230-400). Los análisis por EM se realizaron usando el modo de ionización por electropulverización (IEN) a 30 eV. Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 400 o 500 MHz para RMN de ^1H , usando CDCl_3 o Dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente. La pureza se midió mediante HPLC usando fase estacionaria inversa.

A) Ejemplos sintetizados de acuerdo con el Método A de la presente invención

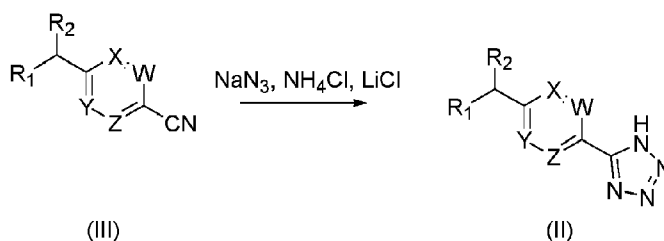
Los compuestos de fórmula (I) se sintetizaron aplicando el siguiente protocolo de síntesis:



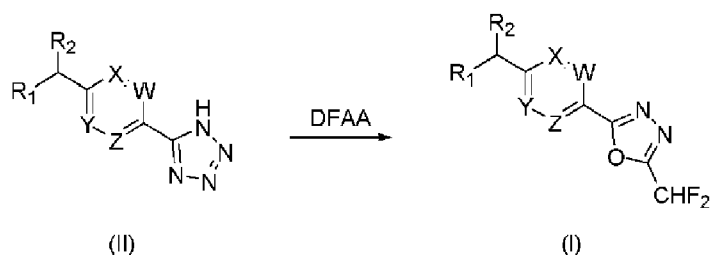
A una solución del derivado del compuesto de alcarilo correspondiente (15,6 mmol) en acetonitrilo, se le añadieron *N*-bromosuccinimida (15,6 mmol, 2,37 g) y azobisisobutironitrilo (AIBN) (1,56 mmol, 0,256 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se añadió azobisisobutironitrilo (0,78 mmol, 0,128 g). Después de una hora a reflujo, la mezcla se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto de bromuro deseado.



A una solución del compuesto de bromuro correspondiente (1 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 0 °C, se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,6 mmol, 0,062 g) o Na_2CO_3 (2,3 mmol, 0,244 g). Después de 30 minutos, se añadió la amina heterocíclica correspondiente. La reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (CCF). Tras la finalización de la reacción, se añadió NH_4Cl (solución acuosa saturada) y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano o $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$).



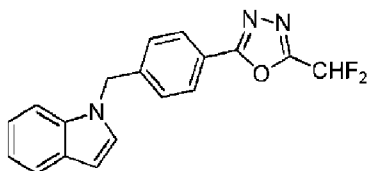
A una solución del compuesto de nitrilo correspondiente (1,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente, se le añadieron posteriormente NaN_3 (4,7 mmol, 0,305 g), NH_4Cl (4,7 mmol, 0,251 g) y LiCl (1,7 mmol, 0,071 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C y se controló mediante CCF hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.



A la reacción en bruto obtenida en la etapa anterior, se le añadió anhídrido difluoroacético (DFAA) (20,0 mmol, 2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C (cuando uno o dos de W, X, Y o Z eran N) o 100 °C (cuando W, X, Y y Z eran cada uno CH). El progreso de la reacción se controló mediante HPLC-EM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y esta solución se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado con pureza elevada (>90 %).

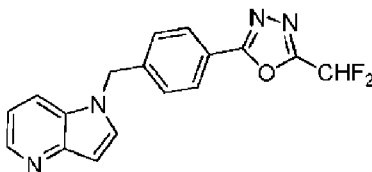
Los ejemplos representativos preparados mediante el empleo de este protocolo fueron:

Ejemplo 1: 2-(4-((1H-indol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



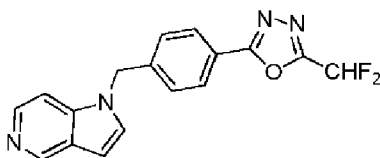
Sólido de color naranja; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 - 7,77 (m, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 3H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,55 - 6,52 (m, 1H), 5,57 (d ap, J = 8,6 Hz, 2H); EM (IEN, m/z): 326,28 [M+1]⁺.

Ejemplo 2: 2-(4-((1H-pirrol[3,2-b]piridin-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,35 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,54 (t, J = 51,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 327,08 [M+1]⁺.

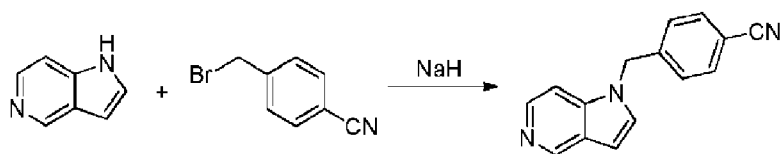
Ejemplo 3: 2-(4-((1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



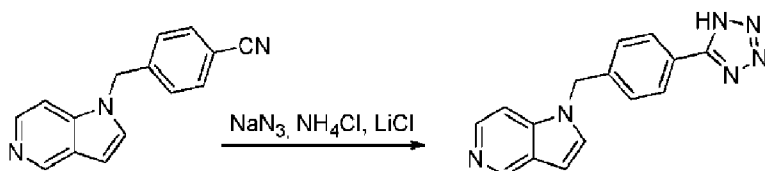
Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,99 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,68 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 327,08 [M+1]⁺.

Intermedios:

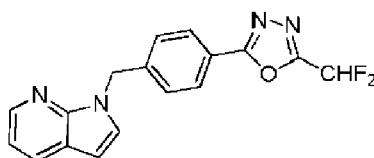
□ 4-((1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-il)metil)benzonitrilo

EM (IEN, m/z): 234,00 [M+1]⁺.

5 □ 1-(4-(1H-tetrazol-5-il)bencil)-1H-pirrol[3,2-c]piridina

EM (IEN, m/z): 277,20 [M+1]⁺.

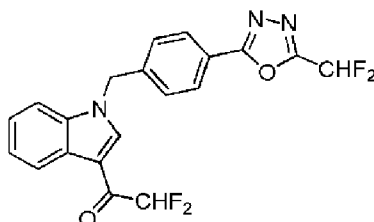
10

Ejemplo 4: 2-(4-((1H-pirrol[2,3-b]piridin-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

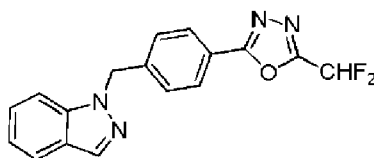
15 Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆) RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,27 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 1H), 8,04 - 7,99 (m, 3H), 7,70 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 51,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,13 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 327,26 [M+1]⁺.

Ejemplo 5: 1-(1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona

20



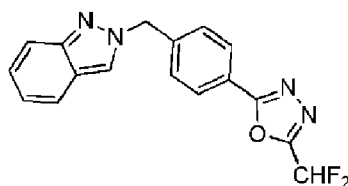
25 Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, CDCl₃-*d*) 8,50 - 8,45 (m, 1H), 8,21 - 8,09 (m, 3H), 7,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,93 (t, *J* = 51,7 Hz, 1H), 6,15 (t, *J* = 54,2 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H). EM (IEN, m/z): 402,25 [M-1]⁻.

Ejemplo 6: 2-(4-((1H-indazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

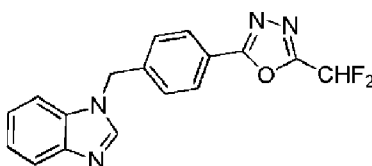
30

Sólido de color naranja; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆) 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J* = 8,3, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 51,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 3H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 5,82 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante nOe; EM (IEN, m/z): 327,26 [M+1]⁺.

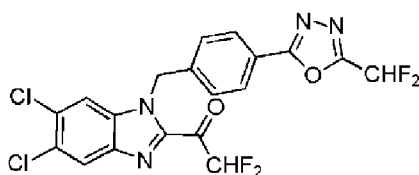
35

Ejemplo 7: 2-(4-((2H-indazol-2-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

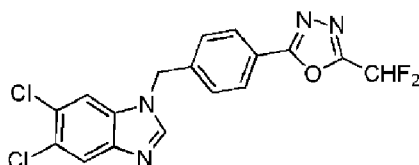
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,58 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 5,80 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante nOe; EM (IEN, m/z): 327,05 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 8: 2-(4-((1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

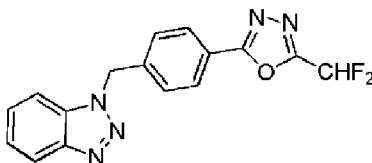
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,58 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 5,80 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 327,03 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 9: 1-(5,6-dicloro-1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2,2-difluoroetanona

Sólido de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,20 (t, $J = 53,2$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 471,09 y 473,12 $[\text{M}+1]$.

Ejemplo 10: 2-(4-((5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

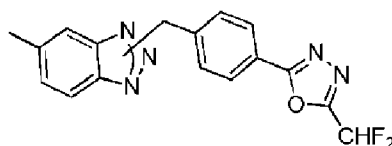
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,61 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,55 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,68 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 395,21 y 397,20 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 11: 2-(4-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,08 - 8,04 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 3H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 6,15 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 328,24 $[\text{M}+1]^+$.

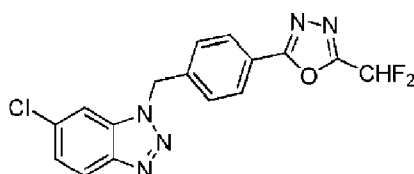
Ejemplo 12: El ejemplo 12 se sometió a ensayo en ensayos biológicos en forma de una mezcla de sus tres regioisómeros triazólicos, en concreto, 2-(difluorometil)-5-(4-((5-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-

oxadiazol, 2-(difluorometil)-5-(4-((6-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol, 2-(difluorometil)-5-(4-((5-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol. Aunque estos tres regioisómeros pueden separarse mediante métodos convencionales en la técnica, tal como mediante cromatografía en columna de sílice, en el presente documento se presentan en forma de una mezcla, puesto que así fue como se sometieron a ensayo en los ensayos biológicos a lo que se hace referencia a continuación en el presente documento.



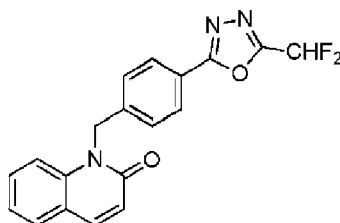
Sólido de color blanco; en forma de una mezcla de tres regioisómeros (distribución 1:1:1); EM (IEN, m/z): 342,25 [M+1]⁺.

Ejemplo 13: 2-(4-((6-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



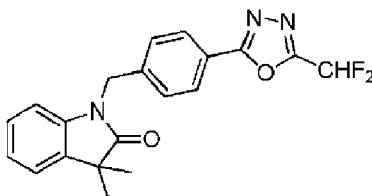
Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 - 8,05 (m, 2H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,54 (t, J = 51,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H). La regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre el protón a 6,12 ppm y el protón a 8,17 ppm; EM (IEN, m/z): 362,18 y 364,21 [M+1]⁺.

Ejemplo 14: 1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)naftalen-2(1H)-ona

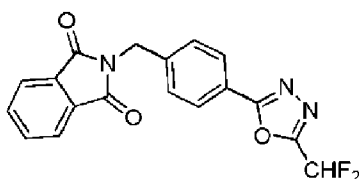


Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,05 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 51,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,50 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 354,30 [M+1]⁺.

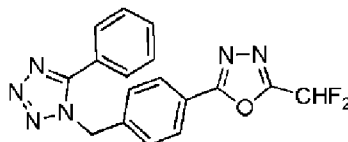
Ejemplo 15: 1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-3,3-dimetilindolin-2-ona



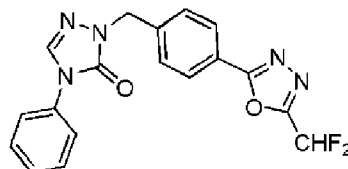
Sólido de color blanco; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 53,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,04 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 1,35 (s, 6H); EM (IEN, m/z): 370,27 [M+1]⁺.

Ejemplo 16: 2-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)isoindolin-1,3-diona

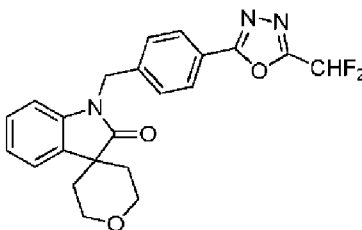
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,04 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,92 - 7,87 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 356,26 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 17: 2-(difluorometil)-5-(4-((5-fenil-1H-tetrazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

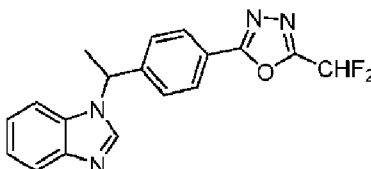
Sólido de color blanco; EM (IEN, m/z): 355,28 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 18: 1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)-4-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona

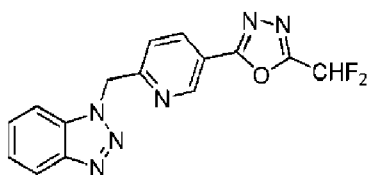
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,58 (s, 1H), 8,10 - 8,06 (m, 2H), 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,54 (t, $J = 58,9$ Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 5,12 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 370,24 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 19: 1'-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)bencil)espiro[ciclohexano-1,3'-indolin]-2'-ona

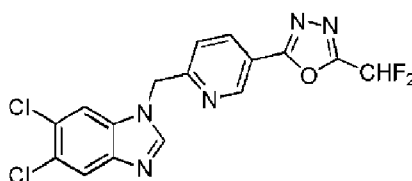
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,07 - 8,01 (m, 2H), 7,60 (dd, $J = 7,5, 1,2$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 51,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,23 (td, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,07 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,11 (ddd, $J = 11,7, 7,6, 4,2$ Hz, 2H), 3,87 (dt, $J = 11,6, 4,9$ Hz, 2H), 1,84 (dt, $J = 9,3, 4,6$ Hz, 4H). EM (IEN, m/z): 412,33 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 20: 2-(4-(1-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

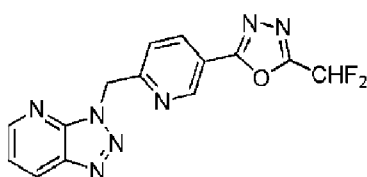
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,33 - 7,30 (m, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,74 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM (IEN, m/z): 341,27 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 21: 2-(6-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

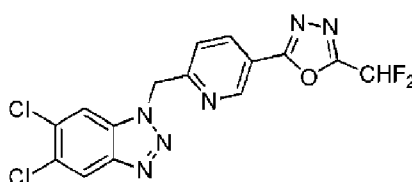
Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,13 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 2H), 7,56 (t, $J = 58,2$ Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 6,27 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 329,43 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 22: 2-(6-((5,6-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

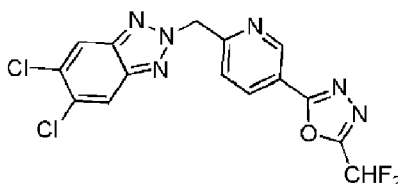
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,16 - 9,13 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 51,0$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 396,22 y 398,22 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 23: 2-(6-((3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

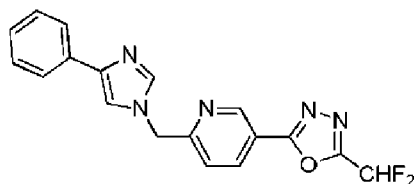
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,09 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,76 (dd, $J = 4,5, 1,4$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 8,3, 1,4$ Hz, 1H), 8,47 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,57 (t, $J = 51,1$ Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre los protones a 6,25 ppm y 7,65 ppm únicamente; EM (IEN, m/z): 330,20 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 24: 2-(6-((5,6-dicloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

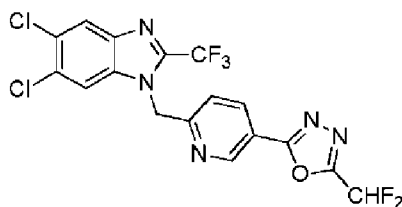
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,11 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre el protón a 6,29 ppm y los protones a 8,40 ppm; EM (IEN, m/z): 397,20 y 399,16 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 25: 2-(6-((5,6-dicloro-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

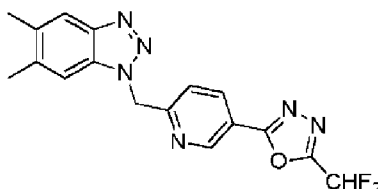
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,16 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,50 (dd, $J = 8,1, 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre los protones a 6,30 ppm y 7,65 ppm únicamente; EM (IEN, m/z): 397,22 y 399,20 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 26: 2-(difluorometil)-5-(6-((4-fenil-1H-imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

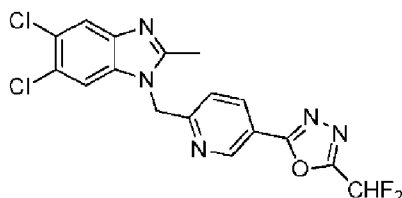
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 9,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,30 - 7,27 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre el protón a 5,41 ppm y los protones a 7,23 ppm, 7,33 ppm y 7,75 ppm; EM (IEN, m/z): 354,26 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 58: 2-(6-((5,6-dicloro-2-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 9,05 - 9,03 (m, 1H), 8,48 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 6,01 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 464,19 y 466,19 $[\text{M}+1]^+$.

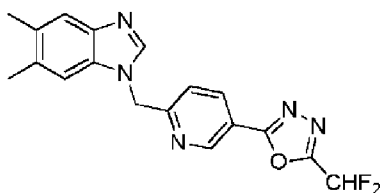
Ejemplo 59: 2-(difluorometil)-5-(6-((5,6-dimetil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 9,14 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 2,37 (d, $J = 4,3$ Hz, 6H); EM (IEN, m/z): 357,24 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 60: 2-(6-((5,6-dicloro-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

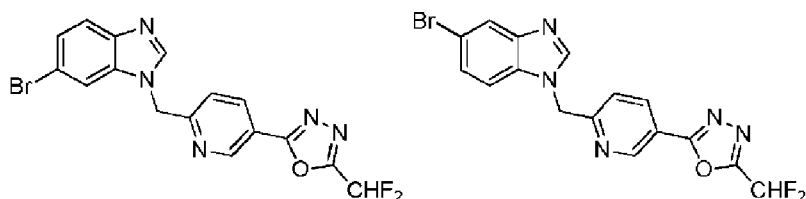
Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 9,34 (dd, $J = 2,2, 0,8$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,96 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 2,67 (s, 3H); EM (IEN, m/z): 410,23 y 412,23 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 61: 2-(difluorometil)-5-(6-((5,6-dimetil-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



Sólido de color pardo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -*d*) 9,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,09 - 7,05 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H); EM (IEN, m/z): 356,26 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 62 2-(6-((6-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol y Ejemplo 63: 2-(6-((5-bromo-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

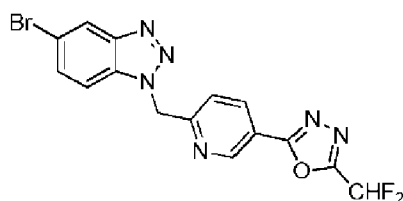


Se obtuvieron dos fracciones enriquecidas. Fracción 1: Aceite de color amarillo; Mezcla de dos regioisómeros (distribución 1.^{er} compuesto eluido : 2.^{do} compuesto eluido 37:63); EM (IEN, m/z): 406,17 y 408,17 $[\text{M}+1]^+$ 1.^{er} compuesto eluido y 406,17 y 408,17 $[\text{M}+1]^+$ 2.^{do} compuesto eluido.

Fracción 2: Aceite de color amarillo; Mezcla de dos regioisómeros (distribución 1.^{er} compuesto eluido : 2.^{do} compuesto eluido 62:38); EM (IEN, m/z): 406,17 y 408,17 $[\text{M}+1]^+$ 1.^{er} compuesto eluido y 406,17 y 408,17 $[\text{M}+1]^+$ 2.^{do} compuesto eluido.

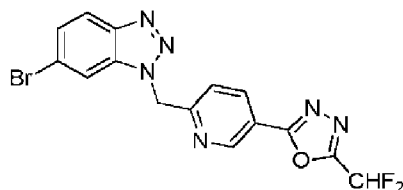
Los Ejemplos 57 y 58 pueden separarse mediante métodos convencionales en la técnica, tales como cromatografía en columna de sílice, sin embargo, en el presente documento se presentan en forma de sus mezclas enriquecidas, puesto que así fue como se sometieron a ensayo en los ensayos biológicos a lo que se hace referencia a continuación en el presente documento.

Ejemplo 64: 2-(6-((5-bromo-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



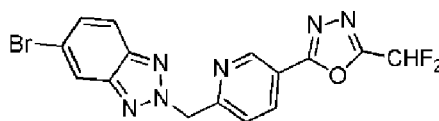
Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -*d*) 9,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre el protón a 6,07 ppm y los protones a 7,33 ppm y 7,49 ppm; EM (IEN, m/z): 407,18 y 409,18 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 65: 2-(6-((6-bromo-1*H*-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -*d*) 9,35 (s, 1H), 8,39 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre el protón a 6,05 ppm y los protones a 7,34 ppm y 7,79 ppm; EM (IEN, m/z): 407,18 y 409,18 $[\text{M}+1]^+$.

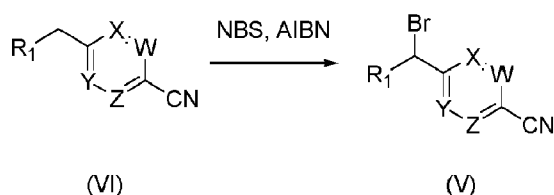
Ejemplo 66: 2-((5-bromo-2*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-2-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



- 5 Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d$) 9,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), la regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre los protones a 6,15 ppm y 7,31 ppm únicamente; EM (IEN, m/z): 407,18 y 409,18 $[\text{M}+1]^+$.

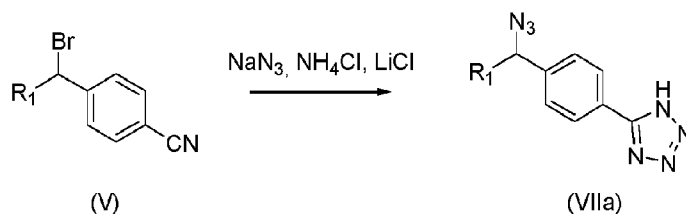
10 *B) Ejemplos sintetizados de acuerdo con el Método B de la presente invención*

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizaron aplicando el siguiente protocolo de síntesis:

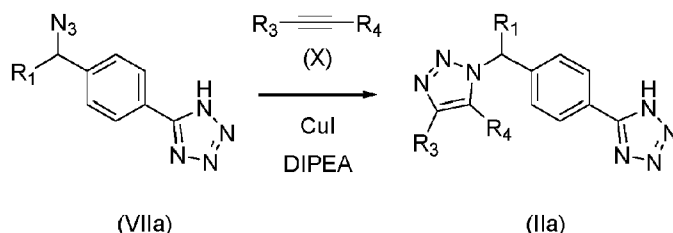


- 15 A una solución del compuesto de alcarilo correspondiente (15,6 mmol) en acetonitrilo, se le añadieron N-bromosuccinimida (NBS) (15,6 mmol, 2,37 g) y azobisisobutironitrilo (AIBN) (1,56 mmol, 0,256 g). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas y se añadió de nuevo azobisisobutironitrilo (0,78 mmol, 0,128 g). Después de una hora a reflujo, la mezcla se dejó en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el compuesto de bromuro.
- 20

Cuando todos de W, X, Y y Z son CH

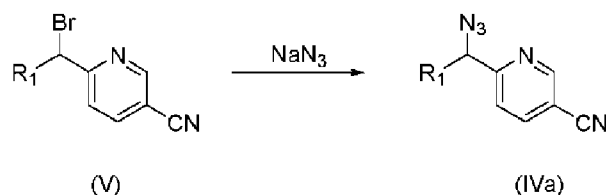


- 25 A una solución del compuesto de bromuro correspondiente (1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, se le añadieron posteriormente NaN_3 (4,7 mmol, 0,305 g), NH_4Cl (4,7 mmol, 0,251 g) y LiCl (1,7 mmol, 0,071 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C y se controló mediante CCF hasta la finalización de la reacción.
- 30 Después, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se usó sin purificación adicional.

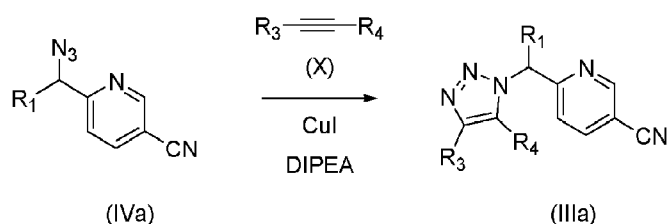


- 35 A una solución del alquino correspondiente (0,5 mmol), el compuesto de azida (0,5 mmol) y CuI (0,22 mmol, 0,041 g) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, se le añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,8 mmol, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se controló mediante HPLC-EM. Tras la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ ($\times 2$) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado.
- 40

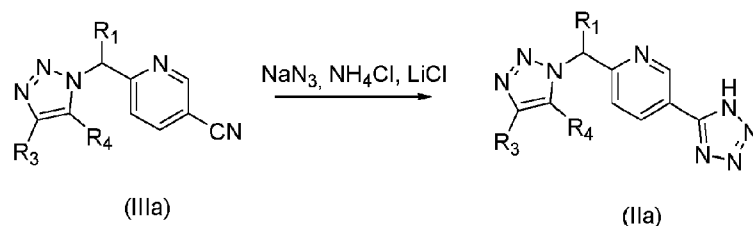
Cuando uno o dos de W, X, Y o Z es N (ejemplo de piridina)



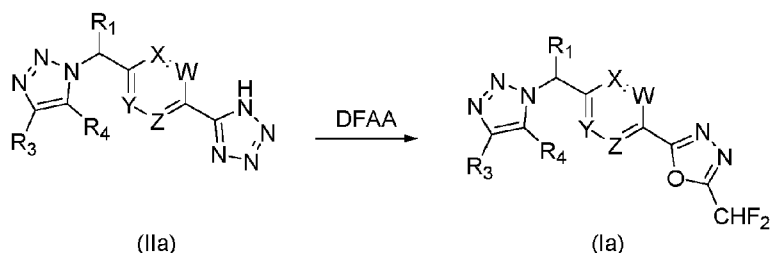
A una solución del compuesto de bromuro correspondiente (1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida, se le añadió NaN₃. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después, se añadió acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se usó sin purificación adicional.



- 10 A una solución del alquino correspondiente (0,5 mmol), el compuesto azido (0,5 mmol) y CuI (0,22 mmol, 0,041 g) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, se le añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) (2,8 mmol, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó y se controló mediante HPLC-EM. Tras la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo. Después, la capa orgánica se lavó con NH₃/H₂O (×2) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado.

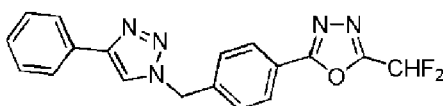


- 20 A una solución del compuesto de nitrilo correspondiente (1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, se le añadieron posteriormente NaN₃ (4,7 mmol, 0,305 g), NH₄Cl (4,7 mmol, 0,251 g) y LiCl (1,7 mmol, 0,071 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C y se controló mediante CCF hasta la finalización de la reacción. El producto en bruto obtenido de este modo se usó sin purificación adicional.

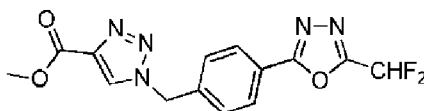


A la reacción en bruto obtenida en la etapa anterior, se le añadió anhídrido difluoroacético (DFAA) (20,0 mmol, 2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C (cuando uno o dos de W, X, Y o Z eran N) o 100 °C (cuando W, X, Y y Z eran cada uno CH). El progreso de la reacción se controló mediante HPLC-EM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y esta solución se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado con pureza elevada (>90 %).

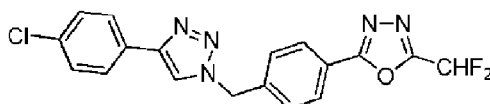
Los ejemplos representativos preparados mediante el empleo de este protocolo fueron:

Ejemplo 27: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

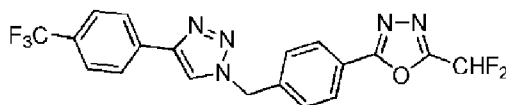
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,72 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,3, 7,0$ Hz, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 5,82 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 354,30 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 28: 1-(4-(5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo

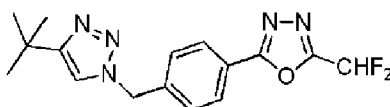
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,96 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 52,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,84 (s, 3H); EM (IEN, m/z): 336,26 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 29: 2-(4-((4-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

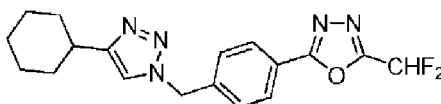
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,77 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,82 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 388,24 y 390,27 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 30: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-(4(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

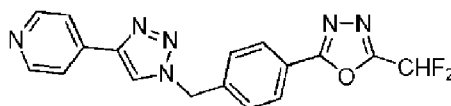
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,90 (s, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 4H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 422,31 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 31: 2-(4-((4-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,68 (s, 2H), 1,28 (s, 9H); EM (IEN, m/z): 334,02 $[\text{M}+1]^+$.

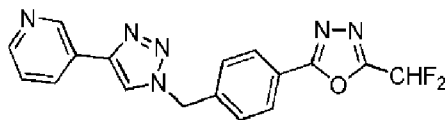
Ejemplo 32: 2-(4-((4-(ciclohexil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,08 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,68 (s, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,76 - 1,72 (m, 2H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,43 - 1,30 (m, 4H), 1,27 - 1,16 (m, 1H); EM (IEN, m/z): 360,57 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 33: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-(piridin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

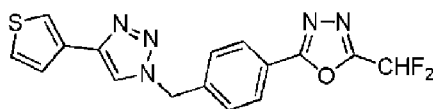
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,95 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 5,86 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 355,00 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 34: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol



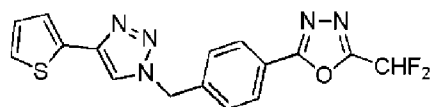
Sólido de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,08 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,24 (dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 5,85 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 355,25 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 35: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-(tiofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol



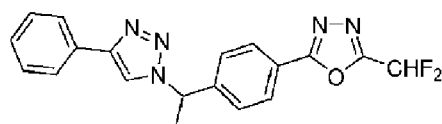
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,88 (dd, $J = 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 5,0, 2,9$ Hz, 1H), 7,56 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,53 (dd, $J = 5,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 360,22 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 36: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-(tiofen-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol



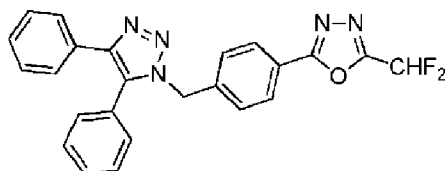
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,63 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 51,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 3,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 360,22 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 37: 2-(difluorometil)-5-(4-(1-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

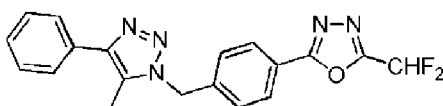


Sólido de color blanco; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 6,16 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); EM (IEN, m/z): 368,29 $[\text{M}+1]^+$.

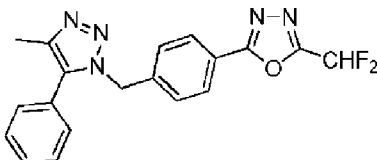
Ejemplo 38: 2-(difluorometil)-5-(4-((4,5-difenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol



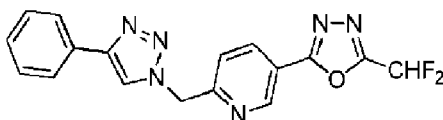
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3-d) 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 6,93 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,53 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 430,33 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 39: 2-(difluorometil)-5-(4-((5-metil-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 7,51 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,37 (m, 3H), 6,94 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). La regioquímica se confirmó mediante potenciación por nOe entre el protón a 5,68 ppm y los protones a 2,40 ppm y 7,41 ppm; EM (IEN, m/z): 368,27 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 40: 2-(difluorometil)-5-(4-((4-metil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1,3,4-oxadiazol

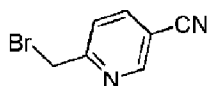
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,49 - 7,45 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,16 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 2H), 6,93 (t, $J = 51,7$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,35 (s, 3H); EM (IEN, m/z): 368,27 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 41: 2-(difluorometil)-5-(6-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol

Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,50 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 355,25 $[\text{M}+1]^+$.

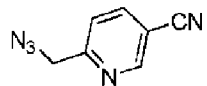
Intermedios:

□ 6-(bromometil)nicotinonitrilo



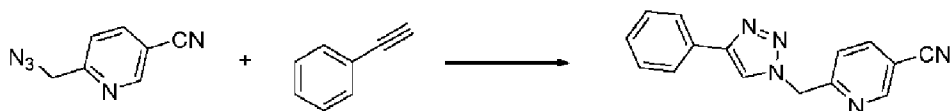
EM (IEN, m/z): 196,99 $[\text{M}+1]^+$.

□ 6-(azidometil)nicotinonitrilo



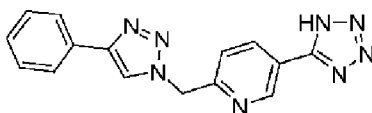
EM (IEN, m/z): 160,02 $[\text{M}+1]^+$.

□ 6-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)nicotinonitrilo, con la siguiente estructura:



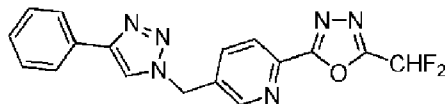
EM (IEN, m/z): 262,20 $[\text{M}+1]^+$.

□ 2-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-5-(1H-tetrazol-5-il)piridine



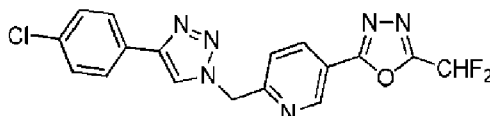
EM (IEN, m/z): 305,23 [M+1]⁺.

Ejemplo 42: 2-(difluorometil)-5-((4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-2-il)-1,3,4-oxadiazol



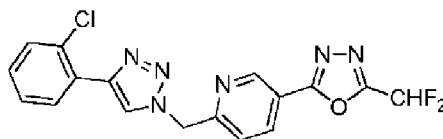
Aceite de color amarillo; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 8,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 2H), 7,60 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 1H), 5,88 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 355,25 [M+1]⁺.

Ejemplo 43: 2-(6-((4-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



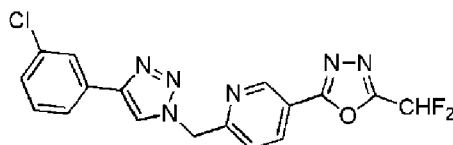
Sólido de color amarillo; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (t, J = 51,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,95 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 389,25 y 391,21 [M+1]⁺.

Ejemplo 44: 2-(6-((4-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



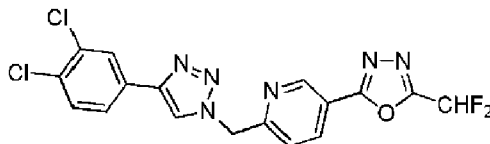
Sólido de color amarillo; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 9,21 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 3H), 7,52 - 7,38 (m, 2H), 6,00 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 389,25 y 391,25 [M+1]⁺.

Ejemplo 45: 2-(6-((4-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



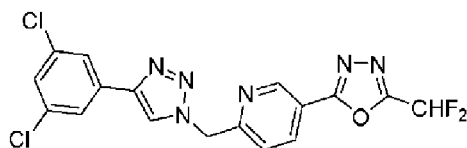
Sólido de color amarillo; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 9,21 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 - 7,85 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 51,1 Hz, 1H), 7,53 - 7,40 (m, 2H), 5,95 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 389,22 y 391,25 [M+1]⁺.

Ejemplo 46: 2-(6-((4-(3,4-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



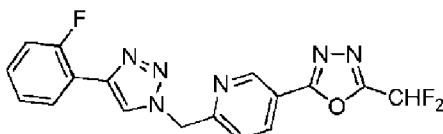
Sólido de color amarillo; RMN de ¹H (δ ppm, 400 MHz, DMSO-d₆) 9,20 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 51,2 Hz, 1H), 5,96 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 423,22 y 425,22 [M+1]⁺.

Ejemplo 47: 2-(6-((4-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



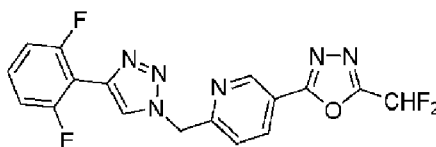
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,21 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,51 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 7,64 (dd, $J = 8,2, 0,9$ Hz, 1H), 7,61 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H). EM (IEN, m/z): 423,26 y 425,28 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 48: 2-(difluorometil)-5-(6-((4-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



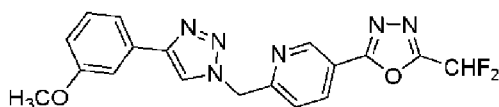
Sólido de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,20 (dd, $J = 2,3, 0,8$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,49 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 8,18 (td, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 3H), 5,99 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 373,21 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 49: 2-(difluorometil)-5-(6-((4-(2,6-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



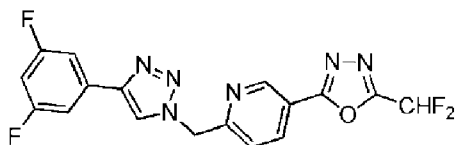
Sólido de color pardo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,66 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,51 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 7,52 (tt, $J = 8,5, 6,4$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,00 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 391,28 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 50: 2-(6-((4-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



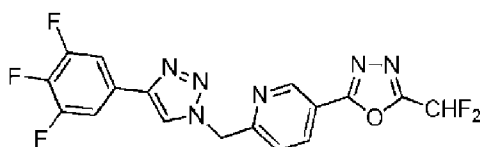
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,21 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,50 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 3,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,38 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,93 (ddd, $J = 8,2, 2,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); EM (IEN, m/z): 385,33 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 56: 2-(difluorometil)-5-(6-((4-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3-d) 9,20 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,51 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,65 - 7,61 (m, 3H), 7,59 (t, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 5,97 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 391,25 $[\text{M}+1]^+$.

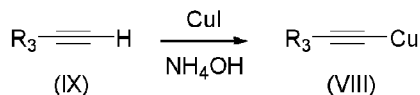
Ejemplo 57: 2-(difluorometil)-5-(6-((4-(3,4,5-trifluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-1,3,4-oxadiazol



Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3 -d) 9,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,51 (dd, $J = 8,2$, 2,3 Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,0$, 6,7 Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 51,2$ Hz, 1H), 5,97 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 409,25 $[\text{M}+1]^+$.

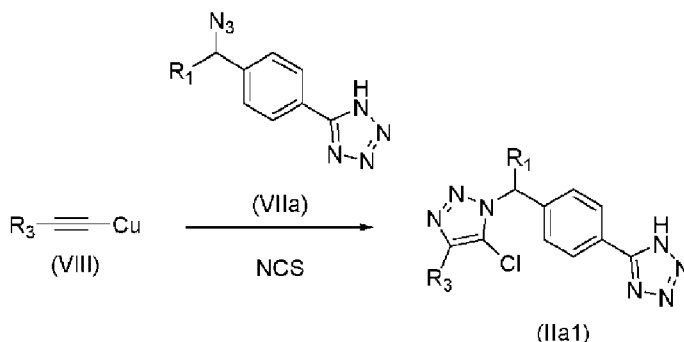
C) Ejemplos sintetizados de acuerdo con el Método C de la presente invención

Los compuestos de fórmula (I) se sintetizaron aplicando el siguiente protocolo de síntesis:



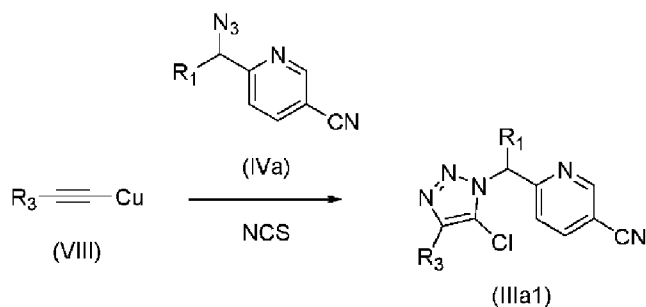
Se disolvió CuI (2,5 mmol, 0,500 g) en hidróxido de amonio. Mientras se agitaba, se añadió gota a gota el arilacetileno correspondiente. Después de 15 min, el precipitado de color amarillo formado se filtró y se lavó con agua, EtOH y Et_2O .

Cuando todos de W, X, Y y Z son CH

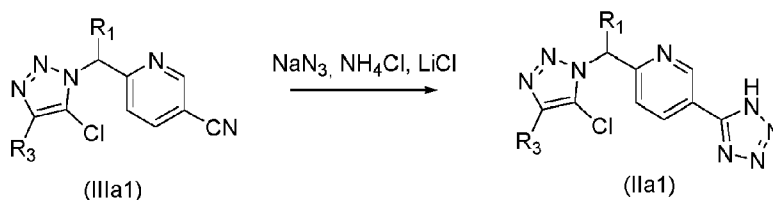


A una solución de la correspondiente arilacetilida de cobre (I) (0,5 mmol) y el correspondiente compuesto de azida (sintetizado como se describe para el método B; 0,6 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se le añadió *N*-clorosuccinimida (0,6 mmol, 0,080 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló mediante HPLC. Tras la finalización de la reacción, el diclorometano se evaporó a presión reducida y, el producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado.

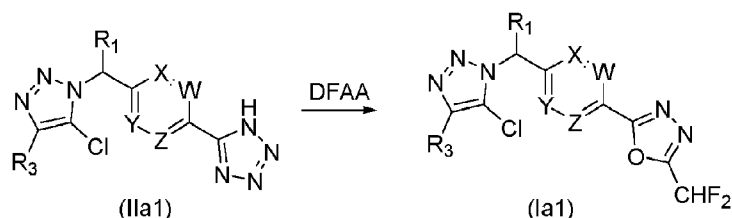
Cuando uno o dos de W, X, Y o Z es N (ejemplo de piridina)



A una solución de la correspondiente arilacetilida de cobre (I) (0,5 mmol) y el correspondiente derivado de azida (sintetizado como se describe para el método B; 0,6 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se le añadió *N*-clorosuccinimida (0,6 mmol, 0,080 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se controló mediante HPLC. Tras la finalización de la reacción, el diclorometano se evaporó a presión reducida y, el producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado.



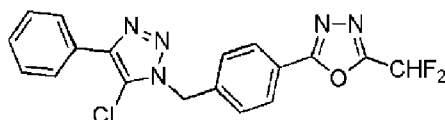
A una solución del derivado de nitrilo correspondiente (1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, se le añadieron posteriormente NaN_3 (4,7 mmol, 0,305 g), NH_4Cl (4,7 mmol, 0,251 g) y LiCl (1,7 mmol, 0,071 g). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C y se controló mediante CCF hasta la finalización de la reacción. El producto en



A la reacción en bruto obtenida en la etapa anterior, se le añadió DFAA (20,0 mmol, 2,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C (cuando W = N) o 100 °C (cuando W = C). El progreso de la reacción se controló mediante HPLC-EM. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua y esta solución se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto obtenido de este modo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado con pureza elevada (>90 %).

Los ejemplos representativos preparados mediante el empleo de este protocolo fueron:

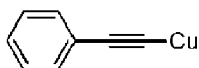
Ejemplo 51: 2-(4-((5-cloro-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,56 (t, $J = 51,4$ Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 4H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 5,88 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 388,20 y 390,20 $[\text{M}+1]^+$.

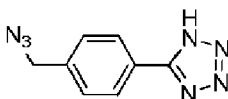
Intermedios:

□ (feniletinil)cobre



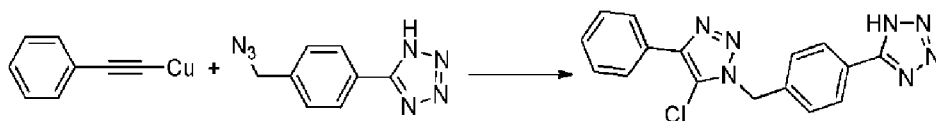
EM (IEN, m/z): 388,20 $[\text{M}+1]^+$.

□ (5-(4-(azidometil)fenil)-1H-tetrazol



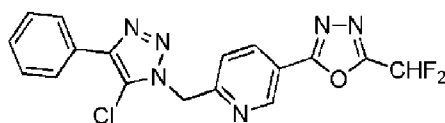
EM (IEN, m/z): 202,20 $[\text{M}+1]^+$.

□ 5-(4-((5-cloro-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-1H-tetrazol



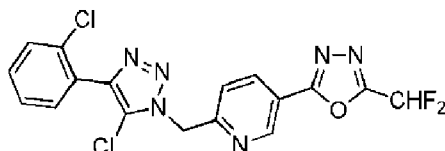
EM (IEN, m/z): 338,19 y 340,18 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 52: 2-(6-((5-cloro-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol, con la siguiente fórmula estructural:



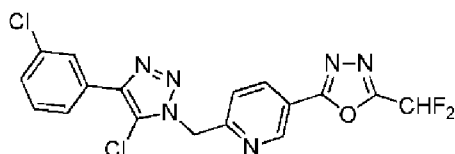
Sólido de color blanco; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9,18 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 51,3$ Hz, 1H), 7,55 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 1H), 6,02 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 389,22 y 391,21 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 53: 2-(6-((5-cloro-4-(2-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



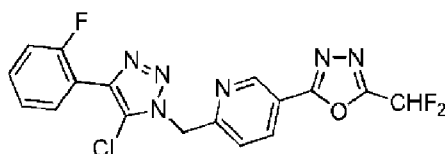
Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3-d) 9,37 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 2H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 5,89 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 423,19 y 425,18 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 54: 2-(6-((5-cloro-4-(3-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3-d) 9,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,94 (dt, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 5,87 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 423,19 y 425,22 $[\text{M}+1]^+$.

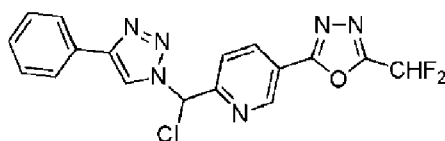
Ejemplo 67: Preparación de 2-(6-((5-cloro-4-(2-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol, con la siguiente fórmula estructural:



Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en el Método C. Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3-d) 9,37(s, 1H), 8,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (td, $J = 7,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (tdd, $J = 7,3, 6,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (ddd, $J = 9,7, 8,3, 1,1$ Hz, 1H), 6,97 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H), 5,88 (s, 2H); EM (IEN, m/z): 407,22 y 409,22 $[\text{M}+1]^+$.

Los compuestos obtenidos mediante cualquiera de los métodos anteriores se pueden transformar adicionalmente en otros compuestos de la invención. A continuación se muestra un ejemplo representativo.

Ejemplo 55: 2-(6-(cloro(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piridin-3-il)-5-(difluorometil)-1,3,4-oxadiazol



A una solución del Ejemplo 39 (0,05 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml), se le añadió N-clorosuccinimida (0,08 mmol, 0,015 g). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 16 h. Después, la solución de reacción en bruto se evaporó a sequedad a presión reducida y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) para proporcionar el producto deseado.

Aceite de color amarillo; RMN de ^1H (δ ppm, 400 MHz, CDCl_3-d) 9,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,58 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz,

1H), 8,42 (s, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,2, 6,7$ Hz, 2H), 7,44 - 7,37 (m, 1H), 6,99 (t, $J = 51,6$ Hz, 1H); EM (IEN, m/z): 389,25 y 391,25 $[M+1]^+$.

Actividad biológica de los compuestos de la presente invención

Todas las reacciones enzimáticas se realizaron por duplicado a temperatura ambiente durante 17 horas en una mezcla de 50 μ l que contenía tampón de ensayo HDAC (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Tween 20 al 0,05 %, 5 μ g de BSA), un sustrato de HDAC, una enzima HDAC y un compuesto de ensayo. La dilución del compuesto se preparó cien veces superior a la concentración final de los compuestos con DMSO al 100 % y se añadieron 300 nl de la dilución mediante un dispensador acústico Echo a una reacción de 30 μ l de manera que la concentración final de DMSO fuese del 1 % en todas las reacciones. Después de las reacciones enzimáticas, la reacción se detuvo añadiendo 5 μ l de una solución 10 μ M de un inhibidor conocido. La señal fluorescente del sustrato y del producto se midió por medio de un ensayo de movilidad de microfluidos en un equipo EZ Reader II. El porcentaje de conversión de sustrato en producto se calculó mediante el software del equipo basándose en el área de los picos.

El porcentaje de datos de conversión se analizó usando el software informático, Graphpad Prism. En ausencia del compuesto, la conversión (Ct) en cada conjunto de datos se definió como el 100 % de actividad. En ausencia de HDAC, la conversión (Cb) en cada conjunto de datos se definió como el 0 % de actividad. El porcentaje de actividad en presencia de cada compuesto se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación: % de inhibición = $(Ct-C)/(Ct-Cb)$, donde C = el porcentaje de conversión en presencia del compuesto.

Después, los valores de % de inhibición frente a una serie de concentraciones de compuestos se representaron usando un análisis de regresión no lineal de la curva dosis-respuesta sigmoidal generada con la ecuación $Y = B/(1 + 10^{((\log CE_{50} - X) \times \text{Pendiente de Hill})})$, donde Y = porcentaje de inhibición, B = porcentaje mínimo de inhibición, T = porcentaje máximo de inhibición, X = logaritmo del compuesto y Pendiente de Hill Slope = factor de pendiente o coeficiente de Hill. El valor de CI_{50} se determinó por la concentración que provocó un porcentaje de actividad semimáxima.

Protocolo de inhibición de hHDAC1:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC1 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC1 (BPS Bioscience 50010) 5 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Geriner 784209) y se incubaron durante 3 horas a TA. Posteriormente se añadió péptido A acetilado (Perkin Elmer CLS960006) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI_{50} de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC1, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B) CI_{50} 1 nM, *J Med Chem* 2016, 59, 1455-1470.

Protocolo de inhibición de hHDAC2:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC2 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC2 (BPS Bioscience 50002) 12 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Geriner 784209) y se incubaron durante 3 horas a TA. Posteriormente se añadió péptido A acetilado (Perkin Elmer CLS960006) 1 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). hHDAC2, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B) $CI_{50} < 3$ nM, Gale *et al.*, Nota de aplicación Perkin Elmer.

Protocolo de inhibición de hHDAC3:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC3 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC3 (BPS Bioscience 50003) 5 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Geriner 784209) y se incubaron durante 3 horas a TA. Posteriormente se añadió péptido A acetilado (Perkin Elmer CLS960006) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI_{50} de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC3, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B) CI_{50} 2 nM, *Cancer Lett* 2009; 280: 233-241.

Protocolo de inhibición de hHDAC4:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC4 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC4 (BPS Bioscience 50004) 0,5 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Geriner 784209) y se incubaron durante 5 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido B acetilado (Perkin Elmer CLS960007) 1 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI_{50} de la bibliografía del compuesto de referencia para

validar el ensayo: hHDAC4, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B), CI50 65 nM, Gale *et al.*, Nota de aplicación Perkin Elmer.

Protocolo de inhibición de hHDAC5:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC5 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC5 (BPS Bioscience 50005) 0,75 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Greiner 784209) y se incubaron durante 5 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido B acetilado (Perkin Elmer CLS960007) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC5, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B), CI50 160 nM, *Nat. Chem. Biol.* 6, 238-243 (2010).

Protocolo de inhibición de HDAC6:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC6 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima hHDAC6 (BPS Bioscience 50006) 1,20 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Greiner 784209) y se incubaron durante 5 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido A acetilado (Perkin Elmer CLS960006) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC6, LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B), CI50 2,0 nM, Gale *et al.*, Nota de aplicación de Perkin Elmer.

Protocolo de inhibición de hHDAC7:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC7 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC7 (BPS Bioscience 50007) 5 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Greiner 784209) y se incubaron durante 5 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido B acetilado (Perkin Elmer CLS960007) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC7, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B), CI50 760 nM, Gale *et al.*, Nota de aplicación Perkin Elmer.

Protocolo de inhibición de hHDAC8:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC8 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC8 (BPS Bioscience 50008) 1 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Greiner 784209) y se incubaron durante 5 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido B acetilado (Perkin Elmer CLS960007) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC8, Tricostatina A (Reaction Biology Corp. EPI009F), CI50 90 nM, Bradner, J. E. *et al. Nat. Chem. Biol.* 6, 238-243 (2010).

Protocolo de inhibición de hHDAC9:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC9 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima HDAC9 (BPS Bioscience 50009) 2 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Greiner 784209) y se incubaron durante 5 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido B acetilado (Perkin Elmer CLS960007) 2 μ M y se incubó durante 1 hora a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia para validar el ensayo: hHDAC9, LBH-589 (Reaction Biology Corp EPI009B), CI50 390 nM, Gale *et al.*, Nota de aplicación Perkin Elmer.

Protocolo de inhibición de HDAC10:

El tampón de ensayo utilizado en el ensayo de inhibición de hHDAC10 es: Hepes 50 mM, KCl 100 mM, Tween 20 al 0,001 %, BSA al 0,01 %; pH = 7,4. El compuesto de estudio y la enzima hHDAC10 (BPS Bioscience 50010) 10 nM se añadieron en una microplaca de 384 pocillos (Greiner 784209) y se incubaron durante 60 minutos a TA. Posteriormente se añadió péptido A acetilado (Perkin Elmer CLS960006) 6 μ M y se incubó durante 24 horas a TA. Por último, se añadió LBH589 (Reaction Biology Corp EPI009B) 1,4 μ M para detener la reacción. La reacción se midió en un lector Caliper EzReader LabChip 3000 (Caliper, Hopkinton, MA). Valor de CI50 de la bibliografía del compuesto de referencia

para validar el ensayo: hHDAC10, SAHA (suministrado por Quimatrix), CI50 456 nM, Hanessian *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.* 2010, 1, 2, 70-74.

Se observaron las siguientes actividades inhibitoras de HDAC6 para los Ejemplos 1-67

5

	CI50 (nM) de actividad enzimática		CI50 (nM) de actividad enzimática
Compuesto	HDAC6	Compuesto	HDAC6
Ejemplo 1	3043,0	Ejemplo 33	188,4
Ejemplo 2	1036,0	Ejemplo 34	202,0
Ejemplo 3	4914,7	Ejemplo 35	131,3
Ejemplo 4	1755,7	Ejemplo 36	104,9
Ejemplo 5	239,3	Ejemplo 37	149,4
Ejemplo 6	417,3	Ejemplo 38	266,5
Ejemplo 7	364,8	Ejemplo 39	366,3
Ejemplo 8	386,7	Ejemplo 41	40,9
Ejemplo 9	235,7	Ejemplo 42	1990,5
Ejemplo 10	60,2	Ejemplo 43	43,1
Ejemplo 11	171,3	Ejemplo 44	37,1
Ejemplo 12	189,6	Ejemplo 45	33,5
Ejemplo 13	129,1	Ejemplo 46	37,9
Ejemplo 14	190,4	Ejemplo 47	25,7
Ejemplo 15	213,7	Ejemplo 48	24,0
Ejemplo 16	257,6	Ejemplo 49	66,7
Ejemplo 17	919,7	Ejemplo 50	43,5
Ejemplo 18	1164,9	Ejemplo 51	87,9
Ejemplo 19	228,8	Ejemplo 52	48,4
Ejemplo 20	589,1	Ejemplo 53	81,5
Ejemplo 21	103,3	Ejemplo 54	34,1
Ejemplo 22	22,4	Ejemplo 55	58,2
Ejemplo 23	190,3	Ejemplo 56	66,5
Ejemplo 24	29,5	Ejemplo 57	148,8
Ejemplo 25	29,8	Ejemplo 58	121,3
Ejemplo 26	48,3	Ejemplo 59	85,1
Ejemplo 27	85,3	Ejemplo 60	42,3
Ejemplo 28	2801,2	Ejemplo 61	186,8
Ejemplo 29	95,6	Ejemplo 62	61,8
Ejemplo 30	238,3	Ejemplo 63	48,3
Ejemplo 31	272,7	Ejemplo 64	48,7
Ejemplo 32	474,6	Ejemplo 65	40,4
Ejemplo 40	685,7	Ejemplo 66	33,3

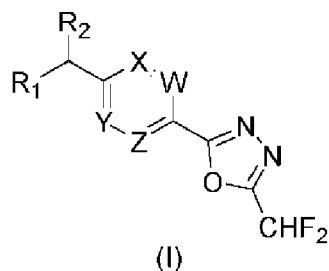
Ejemplo 67	67,4		
------------	------	--	--

Además, los Ejemplos (Ej.) 1-67 mostró un grado elevado de selectividad sobre las otras enzimas HDAC1-10. Las selectividades representativas se muestran en la tabla a continuación.

	CI50 (nM) de actividad enzimática									
Ej.	HDAC1	HDAC2	HDAC3	HDAC4	HDAC5	HDAC6	HDAC7	HDAC8	HDAC9	HDAC10
7	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	364,8	>10000	>10000	>10000	>10000
11	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	171,3	>10000	>10000	>10000	>10000
14	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	190,4	>10000	>10000	>10000	>10000
22	>10000	>10000	>10000	2404,6	>10000	22,4	9400	>10000	6522	>10000
24	>10000	>10000	>10000	8370,3	>10000	29,5	>10000	>10000	8615,5	>10000
25	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	29,8	>10000	>10000	>10000	>10000
27	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	85,3	>10000	>10000	>10000	>10000
48	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	24,0	>10000	>10000	>10000	>10000
54	>10000	>10000	>10000	1488,5	>10000	34,1	1399,8	>10000	2612,4	>10000

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



o una sal, solvato o estereoisómero del mismo,
en donde

uno o dos de W, X, Y o Z es N, y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH; o cada uno de W, X, Y y Z es CH;
R₁ es H; alquilo sustituido o sin sustituir; o halógeno; y

R₂ es un anillo heterocíclico aromático o no aromático, sin sustituir o sustituido, en donde el anillo comprende de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y en donde es uno de estos átomos de nitrógeno de anillo del grupo R₂ el que forma el enlace con el resto de la fórmula (I).

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es N y el resto de W, X, Y y Z son cada uno CH.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cada uno de W, X, Y y Z es CH.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₁ es H.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₂ es aromático.

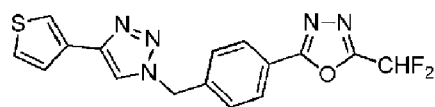
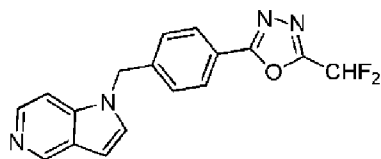
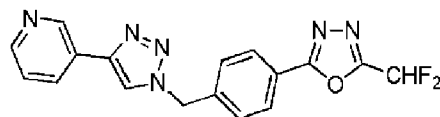
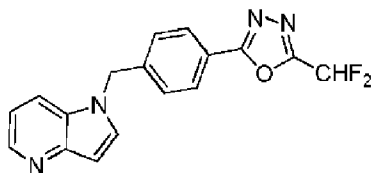
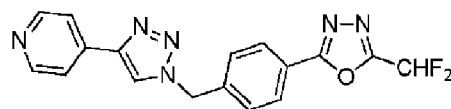
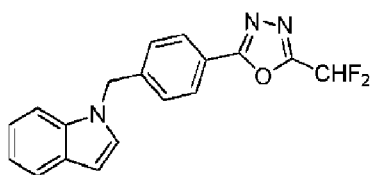
6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R₂ es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros.

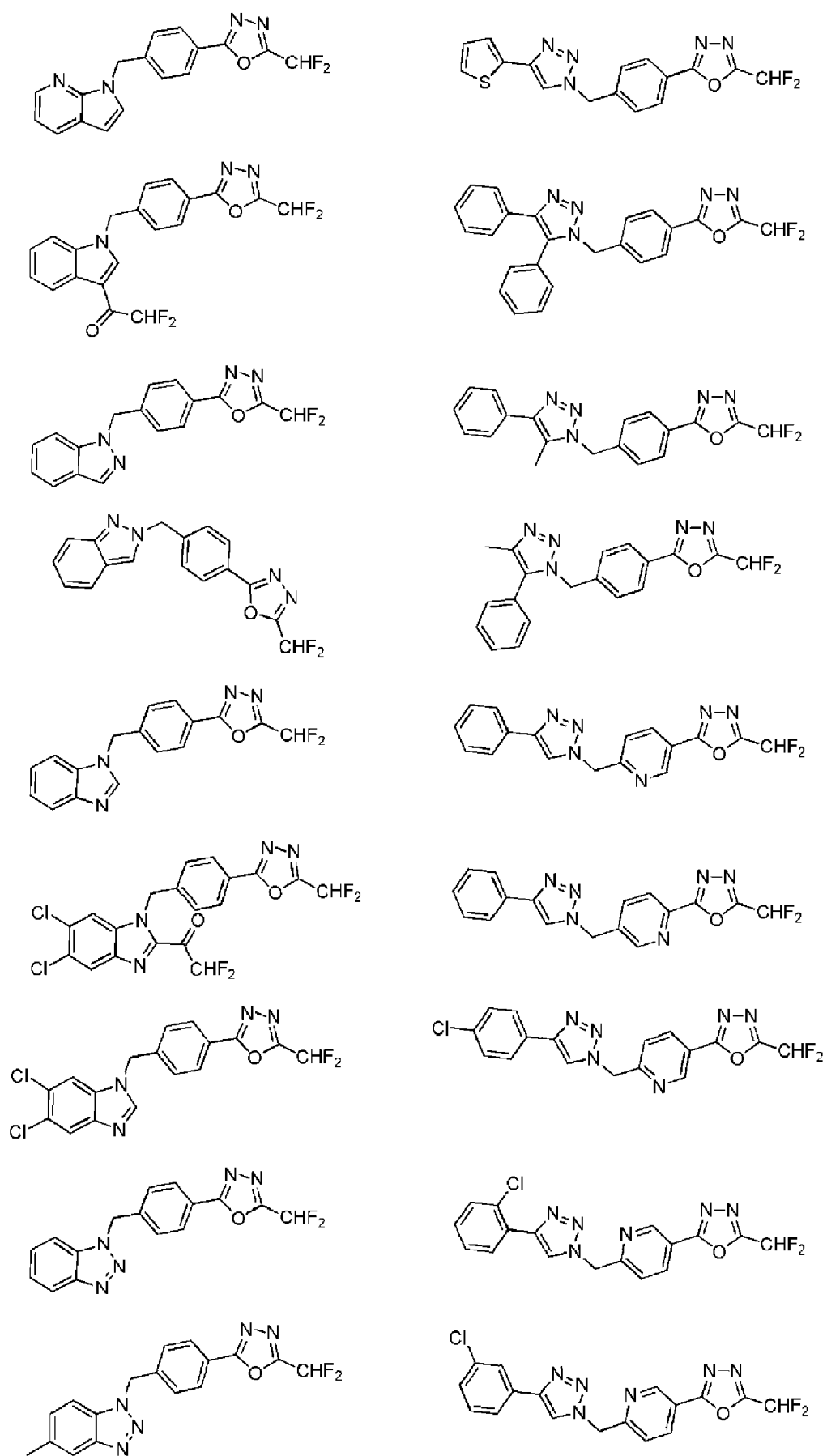
7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R₂ es un anillo triazolilo o un imidazolilo.

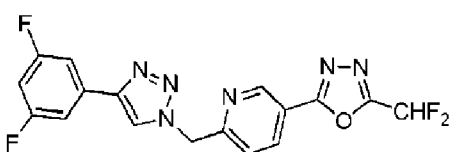
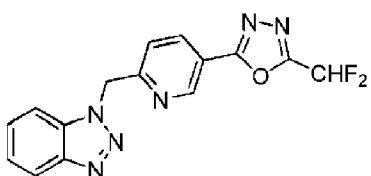
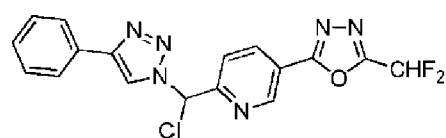
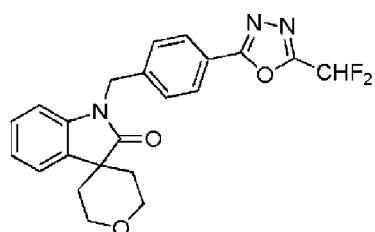
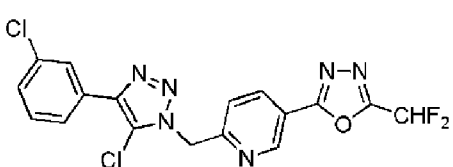
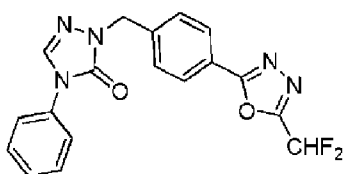
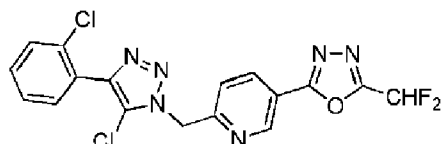
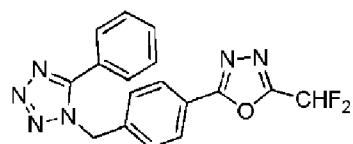
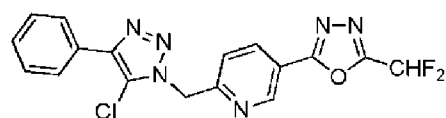
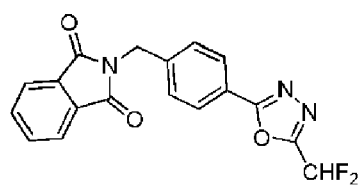
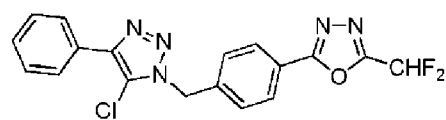
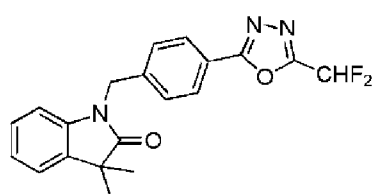
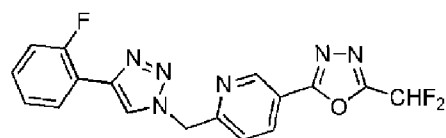
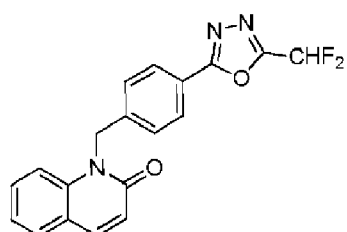
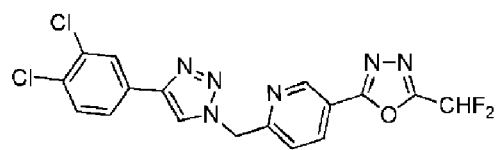
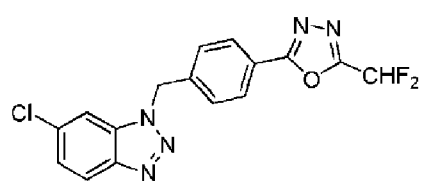
8. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R₂ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros.

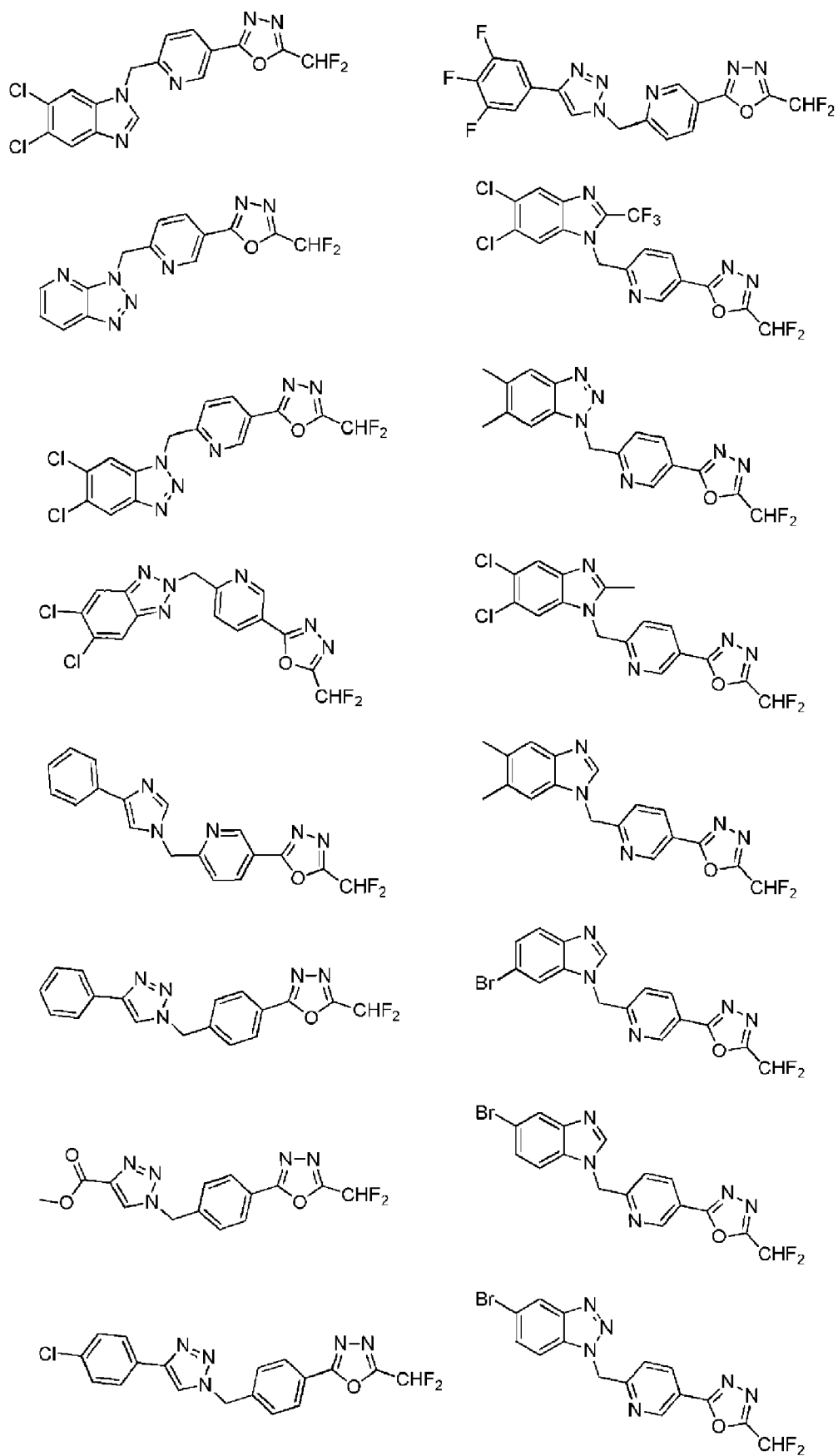
9. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R₂ es un anillo benzotriazolilo o bencimidazolilo.

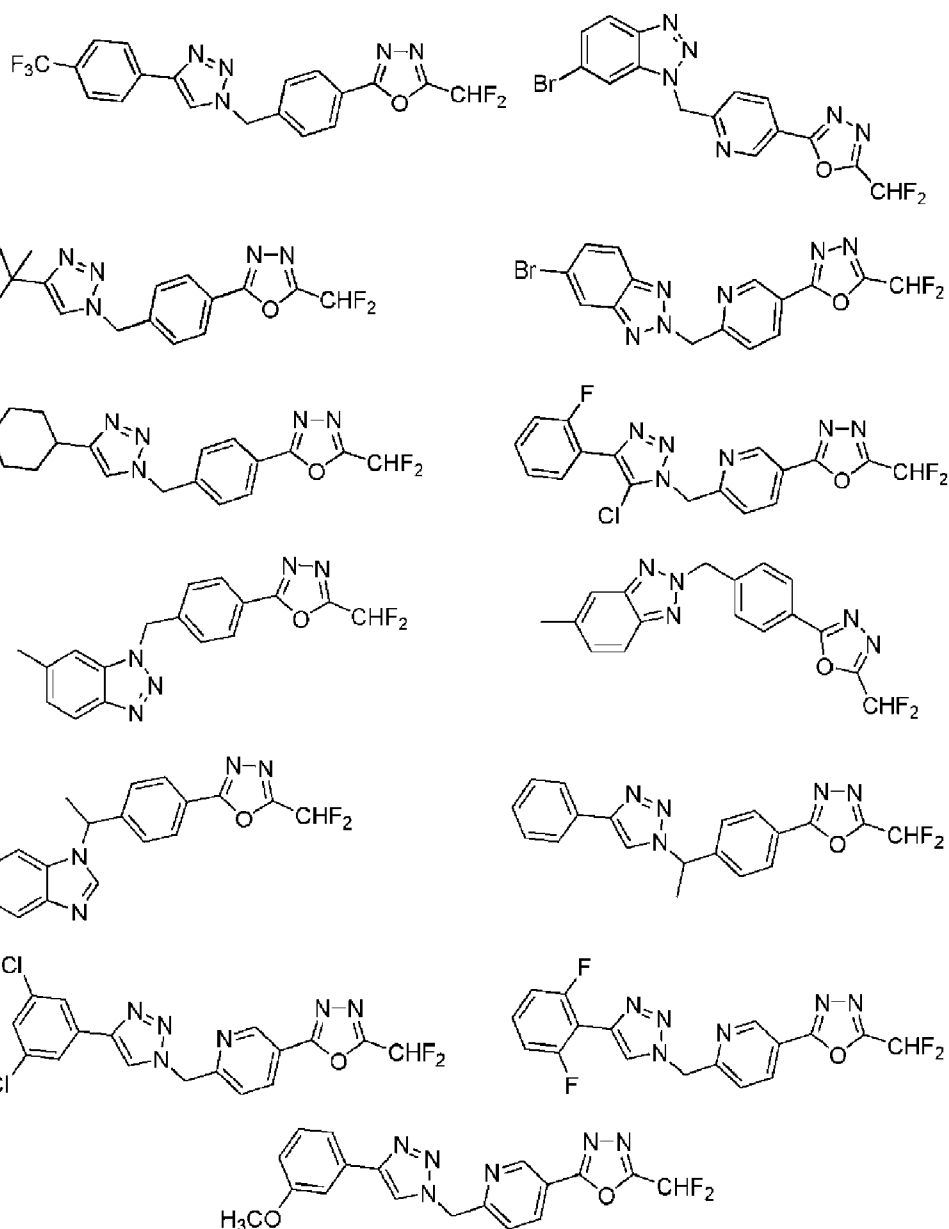
10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:





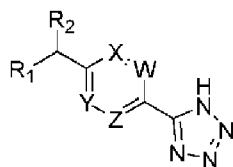






15 o una sal, solvato o estereoisómero del mismo.

11. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende hacer reaccionar un tetrazol de fórmula (II)



(II)

en donde W, X, Y, Z, R₁, R₂ son como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, con anhídrido difluoroacético.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto de fórmula (I) como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal, solvato o estereoisómero del mismo, para su uso como medicamento.

- 5 14. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6.

15. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o el trastorno relacionados con HDAC6 es una enfermedad o un trastorno relacionados con HDAC6 del sistema nervioso central.