

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 248**

51 Int. Cl.:

C07D 413/04	(2006.01)	C07D 417/14	(2006.01)
A61K 31/4245	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)
A61K 31/428	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	C07D 513/04	(2006.01)
A61K 31/4439	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)		
A61K 31/55	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2010** **PCT/JP2010/073787**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2011** **WO2011081205**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2010** **E 10841060 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016** **EP 2520575**

54 Título: **Compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida**

30 Prioridad:

28.12.2009 JP 2009297960

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

26.04.2017

73 Titular/es:

**GENERAL INCORPORATED ASSOCIATION
PHARMA VALLEY PROJECT SUPPORTING
ORGANISATION (25.0%)
7-25, Bunkyo-cho 1-chome
Mishima-shi, Shizuoka 411-0033, JP;
SHIZUOKA PREFECTURE (25.0%);
KUMAMOTO HEALTH SCIENCE UNIVERSITY
(25.0%) y
KABUSHIKI KAISHA YAKULT HONSHA (25.0%)**

72 Inventor/es:

**ASAI, AKIRA;
MATSUNO, KENJI;
OGO, NAOHISA;
TAKAHASHI, OSAMU;
MASUDA, YOSHIAKI;
MUROYA, AYUMU;
AKIYAMA, YASUTO;
ASHIZAWA, TADASHI y
OKAWARA, TADASHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 610 248 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

Compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida que tiene actividad inhibidora de STAT3 y es útil como un agente contra el cáncer.

10 Técnica anterior

STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), un regulador de la transcripción, es una proteína de unión a ADN cuya actividad está regulada por estimulaciones de diversas citoquinas (IL-6, interferón, etc.) o factores de crecimiento (EGF, PDGF, etc.). Tras la unión de las citoquinas a sus receptores, la quinasa JAK (proteína tirosina quinasa Janus) se activa para fosforilar la tirosina en STAT (véanse, por ejemplo, los documentos No de Patente 1 y 2). Por otra parte, tras la unión de los factores de crecimiento a sus receptores, la tirosina quinasa poseída por los propios receptores del factor de crecimiento fosforila STAT (véase, por ejemplo, Documento No de Patente 3). El STAT fosforilado es activado por la dimerización a través de su dominio de homología 2 con Src (SH2). El STAT activado se mueve al núcleo donde se reconoce específicamente y se une a secuencias concretas de ADN en las regiones promotoras de genes para inducir la transcripción de muchos genes. Específicamente, STAT es un mediador esencial para las vías de transducción de señales desde la superficie celular al núcleo y está profundamente involucrado en el crecimiento o diferenciación celulares, etc.

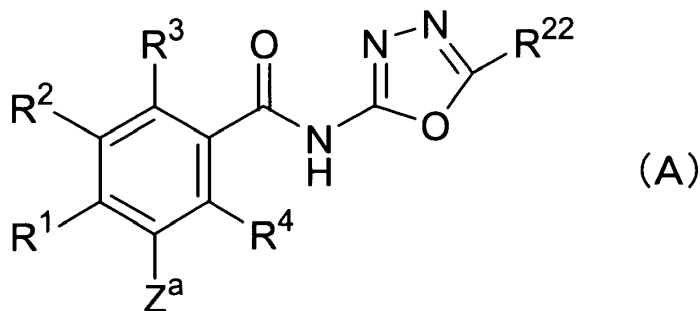
Para STAT, se conocen 6 miembros diferentes (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5, y STAT6) y algunas isoformas (STAT1 α , STAT1 β , STAT3 α , y STAT3 β).

De ellos, STAT3 se expresa en la mayoría de los citomas (véase, p. ej., el Documento No de Patente 4). Su activación constitutiva y la expresión en exceso se observan en diversas células de cánceres, tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de piel, cáncer de páncreas, y células de cáncer de ovario, y en células de cánceres, tales como el mieloma, tumor cerebral, melanoma, linfoma leucemia y células de mieloma múltiple (véanse p. ej., los Documentos No de Patente 5, 6 y 7). Se considera que el crecimiento o invasión de estas células cancerosas depende de STAT3. Además, la expresión anormal o constitutiva de STAT3 también está implicada en la transformación celular (véanse, p. ej., los Documentos No de Patente 8, 9, y 10). Por lo tanto, STAT3 es probablemente útil como una molécula diana para estos tipos de cáncer. Su inhibidor es por lo tanto útil como un agente contra el cáncer.

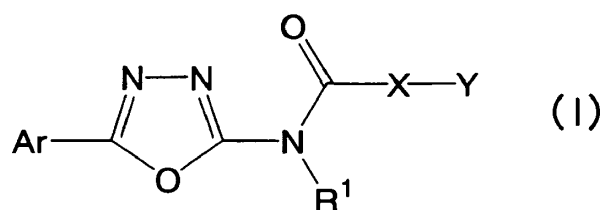
Se ha informado de que un oligonucleótido antisentido complementario a la región de iniciación de la traducción de STAT3 en realidad inhibe el crecimiento celular de estimulado por TGF- α inducido por un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (véase, p. ej., el Documento 11 No de Patente). También se ha informado de que la inhibición de las funciones de STAT3 (utilizando ácidos nucleicos antisentido, ARNi, péptidos, o similares) puede suprimir el crecimiento de las células cancerosas e inducir la apoptosis. Esto sugiere que un inhibidor de STAT3 puede servir como un fármaco terapéutico o preventivo contra el cáncer.

Por ejemplo, el 6-nitrobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido (véase, por ejemplo, el Documento No de Patente 12) y un oligopéptido fosforilado (véase, por ejemplo, el Documento No de Patente 13) son conocidos como compuestos inhibidores de STAT3,

Un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida representado por la siguiente fórmula (A):

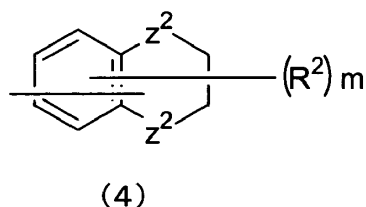
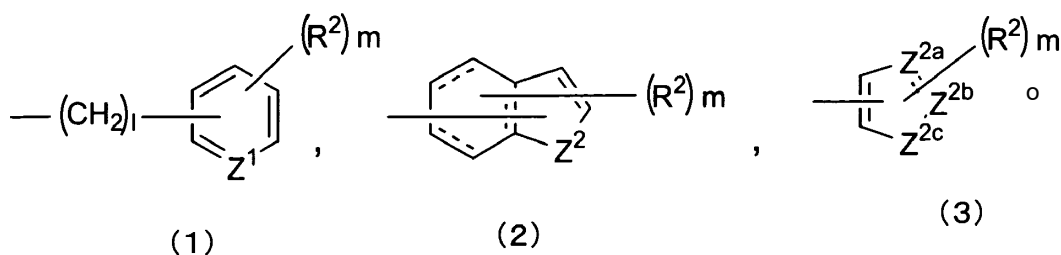


(en donde R¹ a R⁴ representan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o similares, R²² representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heteroarilo, o similares, y Z^a representa biarilo, o similares) se sabe que es útil como un fármaco terapéutico contra el cáncer (véase, por ejemplo, el Documento de Patente 1).



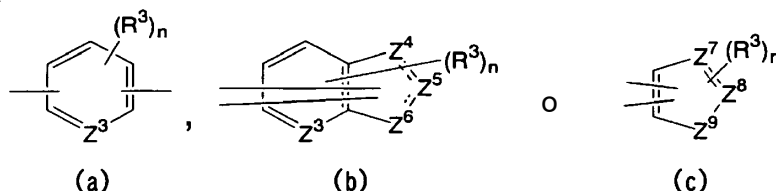
en donde

- 5 R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido;
Ar representa



[en donde los R^2 son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenoil sustituido o no sustituido, un grupo alquinoil sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^{11} (en donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenoil sustituido o no sustituido, un grupo alquinoil sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido), $COOR^{12}$ (en donde R^{12} se define como antes en R^{11}), $C(=Q^1)NR^{13}R^{14}$ [en donde Q^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o NR^{15} (en donde R^{15} se define como antes en R^{11}); y R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenoil sustituido o no sustituido, un grupo alquinoil sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido; o un grupo que se forma conectando entre sí R^{13} y R^{14} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], OR^{16} (en donde R^{16} se define como antes en R^{11}), $OCOR^{17}$ (en donde R^{17} se define como antes en R^{11}), $S(O)_pR^{18}$ (en donde p representa un número entero de 0 a 3, y R^{18} se define como antes en R^{11}), $SO_2NR^{19}R^{20}$ (en donde R^{19} y R^{20} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $NR^{21}R^{22}$ [en donde R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenoil sustituido o no sustituido, un grupo alquinoil sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^{23} (en donde R^{23} se define como antes en R^{11}), $COOR^{24}$ (en donde R^{24} se define como antes en R^{11}), o SO_2R^{25} (en donde R^{25} se define como antes en R^{11}); o un grupo que se forma conectando entre sí R^{21} y R^{22} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], $N(R^{26})C(=Q^2)NR^{27}R^{28}$ [en

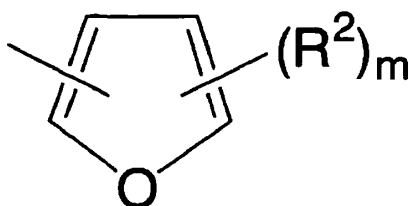
donde, Q^2 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o NR^{29} (en donde R^{29} se define como antes en R^{11}), NCN , $CHNO_2OC(CN)_2$; R^{26} se define como antes en R^{11} ; y R^{27} y R^{28} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente], $N(R^{30})SO_2NR^{31}R^{32}$ (en donde R^{30} se define como antes en R^{11} ; y R^{31} y R^{32} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $SiR^{33}R^{34}R^{35}$ (en donde R^{33} , R^{34} y R^{35} son iguales o diferentes y se definen cada uno como antes en R^{11}), un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo pentahalogenotio; Z^1 representa $-CH=$ o $-N=$; Z^2 representa $-O-$ o $-S-$; uno o dos de Z^{2a} , Z^{2b} y Z^{2c} son $-O-$, $-S-$, $-N(R^{1a})-$ (en donde R^{1a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo), o $-N=$, y el resto representa $-CH=$; 1 y m son cada uno un número entero de 0 a 3; y cada línea de trazos en la fórmula (2) indica que la porción puede ser un doble enlace]; X representa



[en donde R^3 son iguales o diferentes y se definen cada uno como antes en R^2 ; Z^3 , Z^5 , Z^7 y Z^8 son iguales o diferentes y cada uno representa $-CH=$ o $-N=$; uno de Z^4 y Z^6 representa $-O-$ o $-S-$, y el otro representa $-CH=$ o $-N=$; Z^9 representa $-O-$, $-S-$, o $-N(R^4)-$ [en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido o puede formar un anillo junto con un átomo de carbono adyacente a través de $-(CH_2)_r-$ (en donde r representa un número entero de 3 a 6)]; y n representa un número entero de 0 a 2]; Y representa un grupo ariilo, heterocíclico aromático, o dioxaborolanilo que puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo sustituido o no sustituido, grupos cicloalquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos heterocíclicos alicíclicos sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo heterocíclicos alicíclicos sustituidos o no sustituidos, COR^{41} (en donde R^{41} se define como antes en R^{11}), $COOR^{42}$ (en donde R^{42} se define como antes en R^{11}), $C(=Q^3)NR^{43}R^{44}$ (en donde Q^3 se define como antes en Q^1 ; y R^{43} y R^{44} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), O^{45} (en donde R^{45} se define como antes en R^{11}), $OCOR^{46}$ (en donde R^{46} se define como antes en R^{11}), $S(O)_qR^{47}$ (en donde q representa un número entero de 0 a 3; y R^{47} se define como antes en R^{11}), $SO_2NR^{48}R^{49}$ (en donde R^{48} y R^{49} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $NR^{50}R^{51}$ (en donde R^{50} y R^{51} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{21} y R^{22} , respectivamente), $N(R^{52})C(=Q^4)NR^{53}R^{54}$ (en donde Q^4 se define como antes en Q^2 ; R^{52} se define como antes en R^{11} ; y R^{53} y R^{54} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $N(R^{55})SO_2NR^{56}R^{57}$ (en donde R^{55} se define como antes en R^{11} ; y R^{56} y R^{57} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $SiR^{58}R^{59}R^{60}$ (en donde R^{58} , R^{59} y R^{60} son iguales o diferentes y se definen cada uno como antes en R^{11}), grupos nitro, grupos ciano, y átomos de halógeno; y cuando Ar es un grupo (1), X es un grupo (b), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

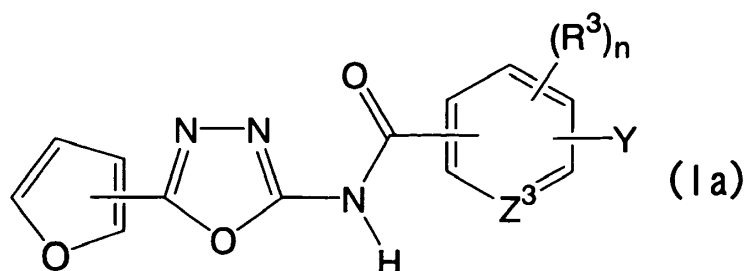
También se describe en la presente memoria:

(2) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar es



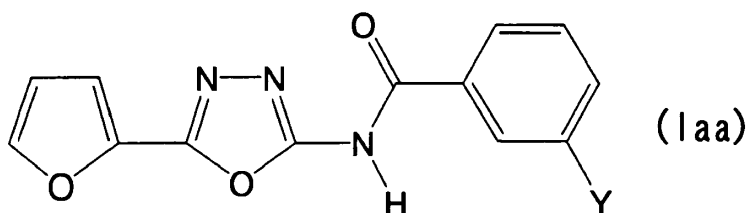
(en donde R^2 y m se definen como antes);

(3) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con los apartados (1) o (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) en donde Ar representa un grupo furilo, R^1 representa un átomo de hidrógeno, y X representa un grupo (a) está representado por la siguiente fórmula (Ia):



(en donde R^3 , Y, Z^3 y n se definen como antes);

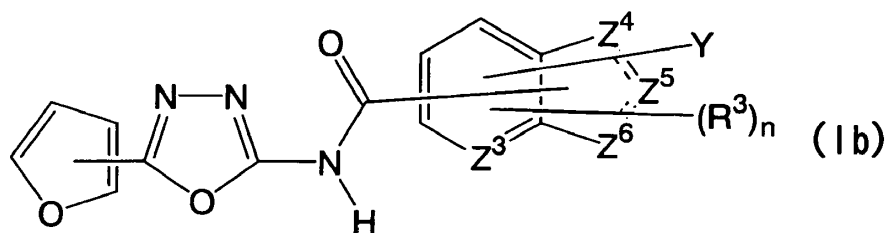
- 5 (4) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (3) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ia) en donde Z^3 representa -CH= está representado por la siguiente fórmula (Iaa):



10 (en donde Y se define como antes);

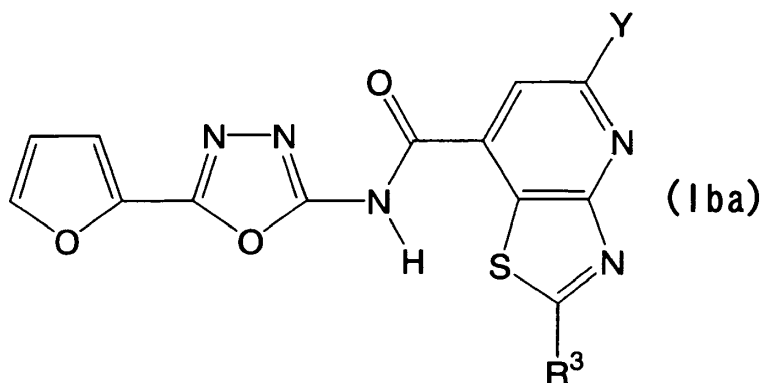
La presente invención se refiere a:

- (5) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (1) o (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) en donde Ar representa un grupo furilo, R^1 representa un átomo de hidrógeno, y X representa un grupo (b) está representado por la siguiente fórmula (Ib):



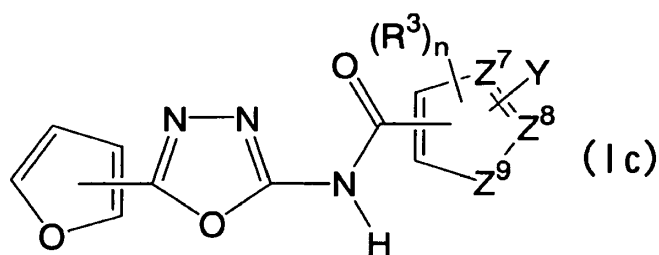
(en donde R^3 , Y, Z^3 a Z^6 y n se definen como antes);

- 20 (6) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ib) en donde Z^3 y Z^6 representan -N=, Z^5 representa -CH=, y Z^4 representa -S- está representado por la siguiente fórmula (Iba):



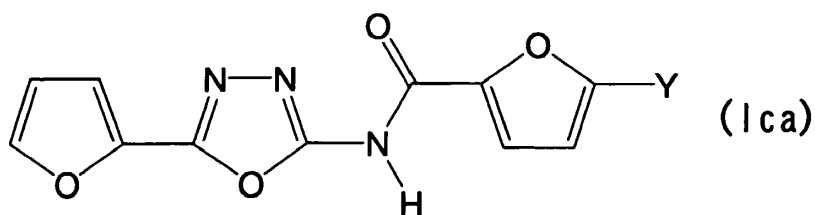
25 (en donde R^3 e Y se definen como antes);

- (7) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (1) o (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (I) en donde Ar representa un grupo furilo, R^1 representa un átomo de hidrógeno, y X representa un grupo (c) está representado por la siguiente fórmula (Ic):



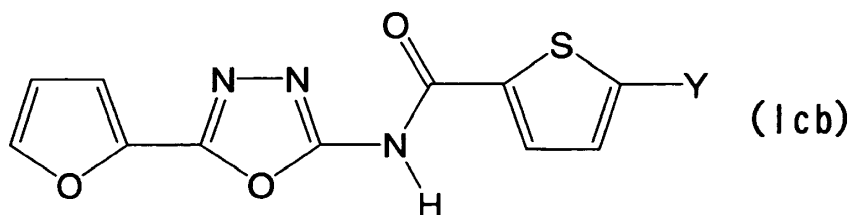
(en donde R^3 , Y, Z^7 a Z^9 y n se definen como antes);

- 5 (8) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ic) en donde Z^7 y Z^8 representan $-\text{CH}=\text{}$, y Z^9 representa $-\text{O}-$ está representado por la siguiente fórmula (Ica):



10 (en donde Y se define como antes); y

- (9) el compuesto 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con el apartado (7) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ic) en donde Z^7 y Z^8 representan $-\text{CH}=\text{}$, y Z^9 representa $-\text{S}-$ está representado por la siguiente fórmula (Icb):



(en donde Y se define como antes).

- (10) Además, se describen los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 20 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-1)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2'-hidroxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-2)
 2'-formil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-3)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-hidroxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-4)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-nitro-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-5)
 25 3'-formil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-6)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxycarbonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-7)
 3'-carboxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-8)
 3'-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-9)
 4'-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-10)
 30 4'-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-11)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-12)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-vinil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-13)
 4'-terc-butil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-14)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-hidroxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-15)
 35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metoxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-16)
 4'-formil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-17)
 4'-acetil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-18)
 4'-benzoil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-19)
 4'-carbamoil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-20)
 40 4'-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-21)
 4'-cianometil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-22)
 4'-n-butoxicarbonil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-23)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-nitro-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-24)

- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-sulfamoil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-25)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(N-metilsulfamoil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-26)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-27)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metanosulfonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-28)
 5 4'-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2'-metil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-29)
 4'-acetil-3'-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-30)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-sulfamoil-4-bifenilcarboxamida (Compuesto la-31)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-32)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-33)
 10 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(5-metil-2-furil)bencenocarboxamida (Compuesto la-34)
 3-(2-ciano-5-piridil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-35)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(5-sulfamoil-2-tienil)bencenocarboxamida (Compuesto la-36)
 trifluoroacetato de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-37)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-38)
 15 3-(2-amino-5-piridil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-39)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-metiltio-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-40)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(4-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-41)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)bencenocarboxamida (Compuesto la-42)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-6-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-43)
 20 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolinil)bencenocarboxamida (Compuesto la-44)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indazolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-45)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-6-benzimidazolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-46)
 3-(5-benzotienil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-47)
 3-(5-benzotiazolil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-48)
 25 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[9-metil-3-(9H-carbazolil)]bencenocarboxamida (Compuesto la-49)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-50)
 2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-51)
 5-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-52)
 2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-53)
 30 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-piridinocarboxamida (Compuesto la-54)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,6-difenil-4-piridinocarboxamida (Compuesto la-55)
 2-(4-bromofenil)-6-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-piridinocarboxamida (Compuesto la-56)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-5-piridinocarboxamida (Compuesto la-57)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(1-metil-5-indolil)-3-piridinocarboxamida (Compuesto la-58)
 35 4'-ciano-3'-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-59)
 4'-(2-ciano-2-propil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-60)
 4'-terc-butil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-nitro-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-61)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-trimetilsilil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-62)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-trifluorometil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-63)
 40 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-trifluorometoxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-64)
 4'-bencil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-65)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-fenoxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-66)
 4'-difenilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-67)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-ureido-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-68)
 45 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metoxicarbonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-69)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-propionil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-70)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-piperidinosulfonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-71)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-sulfo-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-72)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(o-terfenil)carboxamida (Compuesto la-73)
 50 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(m-terfenil)carboxamida (Compuesto la-74)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-75)
 3'-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-76)
 4"-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-77)
 4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-78)
 55 4"-etoxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-79)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-propoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-80)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-isopropoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-81)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-naftil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-82)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2-naftil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-83)
 60 4'-ciclohexil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-84)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(trans-4-n-propilciclohexil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-85)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-morfolino-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-86)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-morfolino-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-87)

- 4'-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-88)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-piperazinil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-89)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2-morfolinoetil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-90)
- 5 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-91)
- 3-(2-ciano-5-piridil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-92)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-trifluorometil-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-93)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-morfolino-3-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-94)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-morfolino-4-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-95)
- 10 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[2-(1-piperazinil)-5-piridil]bencenocarboxamida (Compuesto la-96)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(5-fenil-2-tienil)bencenocarboxamida (Compuesto la-97)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-morfolino-5-pirimidinil)bencenocarboxamida (Compuesto la-98)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3-quinolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-99)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(6-quinoxalinil)bencenocarboxamida (Compuesto la-100)
- 15 3-(5-benzofurazanil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-101)
- 3-(3,4-etilendioxiifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-102)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(4-metil-1-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-103)
- 3-(2-etoxi-1-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-104)
- 3-(4-fluoro-1-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-105)
- 20 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3-metoxi-2-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-106)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(6-metoxi-2-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-107)
- 3-(6-etoxi-2-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-108)
- 3-(6-benciloxi-2-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-109)
- 3-(9-antril)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-110)
- 25 3-(5-acenafenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-111)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencenocarboxamida (Compuesto la-112)
- 4"-etil-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-113)
- 4"-etil-4-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-114)
- 30 4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-115)
- 4"-etil-5-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-116)
- 6-(4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida (Compuesto la-117)
- 6-(4'-etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida (Compuesto la-118)
- 5-(4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida (Compuesto la-119)
- 35 5-(4'-etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida (Compuesto la-120)
- 4'-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-121)
- 2"-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-122)
- 2"-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-123)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-124)
- 40 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-metoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-125)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-126)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-127)
- 2"-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-128)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1,1':4',1":2",1"-cuaterfenil)carboxamida (Compuesto la-129)
- 45 3"-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-130)
- 3"-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-131)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-132)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-metoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-133)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-134)
- 50 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-135)
- 3"-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-136)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1,1':4',1":3",1"-cuaterfenil)carboxamida (Compuesto la-137)
- 4"-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-138)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-139)
- 55 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-metoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-140)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-141)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-142)
- 4"-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-143)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1,1':4',1":4",1"-cuaterfenil)carboxamida (Compuesto la-144)
- 60 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-trimetilsilil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-145)
- 4'-(1-ciclohexenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-146)
- 4'-(4,4-dimetil-1-ciclohexenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-147)
- 4'-(4-terc-butyl-1-ciclohexenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-148)

- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-4-pirani)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-149)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-150)
- 5 4'-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-151)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2-tienil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-152)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(3-tienil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-153)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-metil-4-pirazolil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-154)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(4-piridil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-155)
- 10 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-metil-5-indolil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-156)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-hidroxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-157)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-(1-propil)-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-158)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-isopropil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-159)
- 15 4"-(1-butil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-160)
- 4"-terc-butil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-161)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-hidroxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-162)
- 4"-(N,N-dimetilamino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-163)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-metanosulfonil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-164)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-sulfamoi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-165)
- 20 5-cloro-4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-166)
- 4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-nitro-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-167)
- 5-acetilamino-4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-168)
- 4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-169)
- 4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-170)
- 25 5-ciano-4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-171)
- 4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-pentafluorotio-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-172)

Además, la presente invención se refiere a los siguientes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 30 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-1)
- 5-(3-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-2)
- 35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-metilfenil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-3)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-4)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-6-fenil-4-benzo[d]isoxazolocarboxamida (Compuesto Ib-5)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-naftil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-6)
- 40 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-7)
- 5-fenil-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-8)
- N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-9)
- 45 N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-10)
- N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-11)
- N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-12)
- 50 N-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-13)
- N-[5-(2-metil-3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-14)
- N-[5-(2,5-dimetil-3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-15)
- 55 5-fenil-2-piperidino-N-[5-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-16)
- N-[5-(3-metil-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-17)
- N-[5-(5-metil-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-18)
- 60 5-fenil-2-piperidino-N-[5-(3-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-19)
- N-[5-(5-isoxazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-20)

- N-[5-(1-metil-3-pirazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-21)
- N-[5-(2,4-dimetil-5-tiazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-22)
- 5 N-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-23)
- N-{5-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinil)]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-24)
- 5-fenil-2-piperidino-N-{5-[2-(4,5,6,7-tetrahidrobenczotienil)]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-25)
- 10 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-26)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidino-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-27)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-morfolino-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-28)
- 15 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)-5-(3-piridil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-29)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-tiomorfolinil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-30)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-metil-4-piperazinil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-31)
- 20 2-(4,4-difluoropiperidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-32)
- (dl)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-33)
- 25 (dl)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(3-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-34)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-35)
- 2-(4-cianopiperidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-36)
- 30 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-morfolino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-37)
- 2-(1-azetidil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-38)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(1-pirrolidinil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-39)
- 35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-40)
- 2-acetilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-41)
- 2-terc-butoxicarbonilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-42)
- 40 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(N-metilanilino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-43)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-44)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-fenilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-45)
- 45 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-piperidinopiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-46)
- 2-(2,2-dimetilmorfolino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-47)
- (dl)-2-[2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-48)
- 50 2-[N-metil-N-(3,3,3-trifluoro-1-propil)amino]-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-49)
- 2-(N,N-dimetilamino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-50)
- 55 2-amino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-51)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-1)
- 5-(2-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-2)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-3)
- 5-(3-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-4)
- 60 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-5)
- 5-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-6)
- 5-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-7)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-metoxifenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-8)
- 5-(4-aminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-9)

- 5-(4-acetilaminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-10)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-11)
 5-(4-etoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-12)
 5-(2,4-diclorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-13)
 5-(2-cloro-4-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-14)
 5-(4-amino-2-metilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-15)
 5-(4-acetilamino-2-metilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-16)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-metil-4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-17)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-18)
 5-(2-cloro-5-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-19)
 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-20)
 5-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-21)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-5-fenil-3-furancarboxamida (Compuesto Ic-22)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-23)
 5-(4-cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-24)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fenil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepinocarboxamida
 (Compuesto Ic-25)
 3-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepinocarboxamida
 (Compuesto Ic-26)
 4-(4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-27)
 4-(4'-etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-28)
 5-(4-carboxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-29).

Además, la presente invención se refiere a:

- (11) un medicamento que contiene un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (5) a (10, segundo grupo de compuestos) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (12) un agente contra el cáncer que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (5) a (10, segundo grupo de compuestos) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (13) un inhibidor de la STAT3 que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (5) a (10, segundo grupo de compuestos) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (14) un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (5) a (10, segundo grupo de compuestos) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del cáncer;
 (15) uso de un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (5) a (10, segundo grupo de compuestos) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente contra el cáncer; y

Efectos de la invención

- Un nuevo compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de STAT3, que era desconocida hasta ahora, y es útil como agente contra el cáncer para varios tipos de cáncer.

Modo de llevar a cabo la invención

- En lo sucesivo, la definición de cada grupo en un compuesto (I) se ilustra específicamente. Sin embargo, se muestran como ejemplos preferibles de la presente invención y no limitan la presente invención, por norma.

- Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, específicamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, y dodecilo.

- Un grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo de 3 a 12 miembros que puede contener un enlace saturado o parcialmente insaturado, y puede ser un grupo cicloalquilo monocíclico o un grupo cicloalquilo condensado policíclico que contiene una pluralidad de los grupos cicloalquilo monocíclicos condensados o el grupo cicloalquilo monocíclico condensado con un grupo arilo o heterocíclico aromático. Los ejemplos del grupo cicloalquilo monocíclico incluyen cicloalquilo monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, específicamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclododecilo, y 1-ciclohexenilo. Los ejemplos del grupo cicloalquilo policíclico incluyen cicloalquilo policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono, específicamente, pinanilo, adamantilo, biciclo[3,3,1]octilo, y biciclo[3,1,1]heptilo.

Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen alqueno lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, específicamente, vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-metil-alilo, butenilo, 1,3-butadienilo, crotilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, decenilo y dodecenilo.

- 5 Los ejemplos de un grupo alquino incluyen alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono, específicamente, etinilo, propargilo, 1-propinilo, isopropinilo, 2-butenilo, pentinilo, 2-penten-4-inilo, hexinilo, heptinilo, decinilo, y dodecinilo.

10 Un grupo heterocíclico alicíclico es un grupo heterocíclico alicíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos uno o más heteroátomos, idénticos o diferentes, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno y azufre y puede contener un enlace saturado o parcialmente insaturado, y puede ser un grupo heterocíclico alicíclico monocíclico o un grupo heterocíclico alicíclico condensado policíclico que contiene una pluralidad de los grupos heterocíclicos monocíclicos condensados o el grupo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo arilo o heterocíclico aromático. Los ejemplos del grupo heterocíclico alicíclico monocíclico pueden incluir específicamente aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dihidrotiazolilo, tetrahydrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidino, piperidilo, piperazinilo, homopiperidinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, oxatiano, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, azepinilo, dihidroazocinilo, y azabicyclo[2,2,1]heptilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico alicíclico condensado policíclico pueden incluir específicamente indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo, y quinuclidinilo.

20 En el grupo alquilo heterocíclico alicíclico, el radical heterocíclico alicíclico se define como antes en el grupo heterocíclico alicíclico, y el radical alquilo se define como antes en el grupo alquilo. Por ejemplo, el grupo alquilo heterocíclico alicíclico es un alquilo alicíclico heterocíclico C₁-C₁₂ que contiene al menos uno o más heteroátomos, y los ejemplos específicos de los mismos incluyen pirrolidinileto, piperidinoeto, y morfolinoeto.

25 Los ejemplos de un grupo arilo incluyen arilo que tiene 6 a 14 átomos de carbono, específicamente, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, bifenilo, fenil-naftilo, y aceoetenilo.

30 El radical arilo de un grupo aralquilo se define como antes en el grupo arilo, y el radical alquilo del mismo se define como antes en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos incluyen aralquilo que tiene 7 a 26 átomos de carbono, es decir, aril(C₆-C₁₄)alquilo C₁-C₁₂, específicamente, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, benzhidrido, tritilo, naftilmetilo, naftileto, y fenilciclopropilo.

35 Un grupo heterocíclico aromático es un grupo heterocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos uno o más heteroátomos, idénticos o diferentes, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, y azufre. El grupo heterocíclico puede ser un grupo heterocíclico monocíclico o un grupo heterocíclico policíclico condensado aromático (por ejemplo, un grupo bicíclico o heterocíclico tricíclico) que contiene una pluralidad de los grupos heterocíclicos monocíclicos condensados o el grupo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo arilo. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico aromático monocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, y triazinilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático condensado policíclico incluyen benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, carbazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftilidinilo, piridopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, pteridinilo, acridinilo, tiantrenilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, fenazinilo, y benzofurazanilo.

50 El radical heterocíclico aromático de un grupo alquilo heterocíclico aromático se define como antes en el grupo heterocíclico aromático, y el radical alquilo del mismo se define como antes en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos incluyen alquilo(C₁-C₁₂)heterocíclico aromático que contiene al menos uno o más heteroátomos, específicamente, piridilmetilo, piridileto, furanilmetilo, y tienilmetilo.

55 Un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno es, de los grupos heterocíclicos alicíclicos o aromáticos, un grupo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo. Sus ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azabicyclo[2,2,1]heptilo, morfolino, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, y tetrahydroquinolilo.

Un átomo de halógeno significa cada uno de flúor, cloro, bromo, y yodo.

60 Los ejemplos del grupo dioxaborolanilo incluyen un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo.

Los ejemplos del átomo de halógeno del grupo pentahalogenotio incluyen los mencionados anteriormente. Específicamente, el grupo pentahalogenotio es preferiblemente un grupo pentafluorotio.

Además, estos grupos representan, respectivamente, todos sus posibles isómeros de posición, si los hubiera.

Los sustituyentes para el grupo alquilo, el grupo alqueno, el grupo alquino, el grupo cicloalquilo, el grupo heterocíclico alicíclico, el grupo alquilo heterocíclico alicíclico, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo heterocíclico aromático, el grupo alquilo heterocíclico aromático, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se seleccionan de manera apropiada entre, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico alicíclico, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquilo heterocíclico aromático, OR^a , NR^bR^c , $S(O)tR^d$ (en donde t representa 0, 1, o 2), COR^e , $COOR^f$, $OCOR^g$, $CONR^hR^i$, NR^jCOR^k , NR^lCOOR^m , $NR^nSO_2R^o$, $C(=NR^p)NR^qR^r$, $NR^sSO_2NR^tR^u$, $SO_2NR^vR^w$, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo oxo, y un grupo tio. En este contexto, R^a a R^w son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico alicíclico, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquilo heterocíclico aromático, o similares, y R^b y R^c , R^h y R^i , R^j y R^k , R^l y R^m y R^u y R^v y R^w pueden ser conectados entre sí para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico alicíclico, alquilo heterocíclico alicíclico, arilo, aralquilo, heterocíclico aromático, alquilo heterocíclico aromático, y grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno se definen como antes.

Por otra parte, los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico alicíclico, alquilo heterocíclico alicíclico, arilo, aralquilo, heterocíclico aromático, alquilo heterocíclico aromático, y los grupos heterocíclicos como sustituyentes pueden tener adicionalmente un sustituyente que contiene nitrógeno. Los ejemplos de este sustituyente incluyen los mismos que los sustituyentes ejemplificados anteriormente.

El número de sustituciones de estos sustituyentes puede ser el número de átomos de hidrógeno presentes en cada grupo (estos átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con sustituyentes idénticos o diferentes), en el máximo, y es preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 5.

En la fórmula (I), Ar es más preferiblemente el grupo (1) o el grupo (3), incluso más preferiblemente un grupo (3). Los ejemplos preferidos de Ar incluyen grupos furilo, tienilo, grupos pirazolilo, grupos oxazolilo, grupos isoxazolilo, tiazolilo, grupos isotiazolilo, grupos fenilo, grupos bencilo, y los grupos piridilo. Los grupos tienilo y los grupos furilo son más preferidos, y los grupos furilo (en el grupo (3), $Z^2 = O$) se prefieren particularmente. Estos grupos pueden estar sustituidos con el número m de R^2 mencionado anteriormente.

R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1 - C_2 , y en particular preferiblemente un átomo de hidrógeno.

X es preferiblemente fenilo, piridilo, tiazolopiridilo, isoxazolopiridilo, imidazoazepinilo, tienilo, o furilo, más preferiblemente fenilo, piridilo, tiazolopiridilo, o furilo, y en particular preferiblemente fenilo o tiazolopiridilo. Estos grupos pueden estar sustituidos con el número m de R^3 mencionado anteriormente.

El grupo arilo representado por Y es preferiblemente fenilo, naftilo, bifenilo, fenilo-naftilo, o acenaftilo, en particular preferiblemente fenilo o naftilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático representado por Y incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, carbazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, naftiridinilo, piridopirimidinilo, pirimidopirimidinilo, pteridinilo, acridinilo, tiantrenilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, fenotiazinilo, y fenazinilo. Estos grupos pueden estar sustituidos con los sustituyentes mencionados anteriormente.

Los ejemplos de una sal farmacológicamente aceptable del compuesto representado por la fórmula (I) incluyen sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas de orgánicas, y sales de adición de aminoácido. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y ácido bórico, o ácidos orgánicos tales como ácidos carboxílicos (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, y ácido benzoico), ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico), y aminoácidos (p. ej., ácido glutámico y ácido aspártico). Los ejemplos de las sales de metales farmacológicamente aceptables incluyen: sales de metales alcalinos tales como litio, sodio, y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como magnesio y calcio; y sales de metales tales como aluminio y zinc. Los ejemplos de las sales de amonio farmacológicamente aceptables incluyen sales de amonio o de tetrametilamonio. Los ejemplos de las sales de aminas orgánicas farmacológicamente aceptables incluyen sales de trietilamina, piperidina, morfina, o toluidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacológicamente aceptables incluyen sales de lisina,

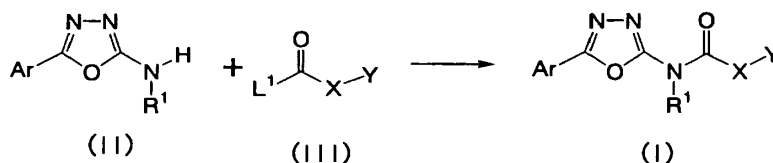
glicina, y fenilalanina de adición.

El compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención (en adelante, referido como compuesto (I); lo mismo se verifica para los compuestos representados por otros números de fórmula) tiene una actividad inhibidora de STAT3 y es útil como agente contra el cáncer. Cualquier compuesto (I) se puede utilizar como un agente contra el

A continuación, se describirá un método de producción del compuesto (I). El compuesto puede ser producido utilizando un método de rutina o el método de síntesis de amidos de ácido descrito en un documento (p. ej., The Chemical Society of Japan, ed., "Experimental Chemistry Guidebook 16, 5ª ed., Synthesis of Organic compounds IV, Carboxylic Acid/Amino acid/Peptide", Maruzen Co., Ltd., marzo de 2005, págs. 118-146 y págs. 258-270).

Método de producción 1

El compuesto (I) se puede producir de acuerdo con las siguientes etapas de reacción:



en donde L¹ representa un grupo eliminable, y Ar, X, Y y R¹ se definen como antes.

Los ejemplos del grupo eliminable definido como L¹ incluyen un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi sustituido o no sustituido, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido, y un grupo alquilcarboniloxi sustituido o no sustituido. El átomo de halógeno se define como antes. Los radicales alquilo de los grupos alcoxi y alquilcarboniloxi se definen como antes en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos alcoxi y alquilcarboniloxi con 1 a 12 átomos de carbono. Por otra parte, los radicales arilo de los grupos ariloxi y arilcarboniloxi se definen como antes en el grupo arilo. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos ariloxi y arilcarboniloxi tienen de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de sustituyentes incluyen un átomo de halógeno y un grupo nitro. El átomo de halógeno se define como antes. Los ejemplos específicos del grupo eliminable incluyen: grupos alcoxi tales como metoxi; grupos ariloxi tales como pentafluorofenoxi y 4-nitrofenoxi; y grupos alquilcarboniloxi como pivaloiloxi.

El compuesto (I) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto (II) con un compuesto (III) a una temperatura de -78°C al punto de ebullición del disolvente utilizado durante 5 minutos a 48 horas en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, hidrocarburos halogenados (p.ej., cloroformo y diclorometano), hidrocarburos aromáticos (p.ej., benceno y tolueno), un disolvente etérico (p.ej., éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), y 1,4-dioxano), un disolvente polar aprótico (p.ej., N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), y dimetilsulfóxido (DMSO)), un disolvente alcalino (p.ej., piridina y quinolina), o una mezcla disolvente de los mismos, opcionalmente en presencia de una base.

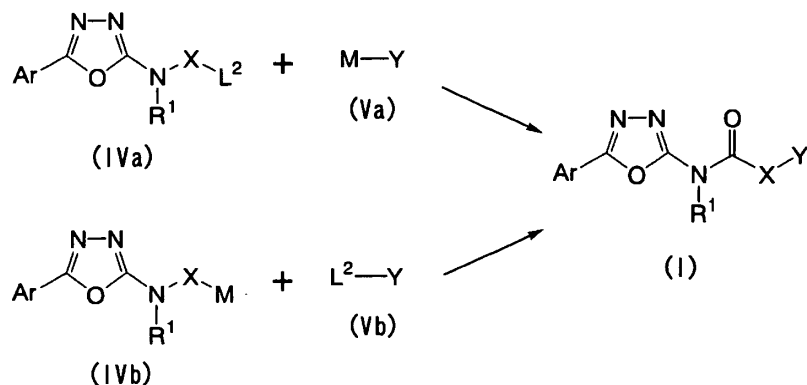
Los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina y piridina; bases inorgánicas tales como carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, fosfato tripotásico, hidróxido de sodio, e hidruro de sodio; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butoxido de potasio.

En la presente reacción, se puede permitir que coexista un agente de condensación, particularmente cuando L¹ es un grupo hidroxilo. El agente de condensación puede ser cualquiera de los descritos en el artículo antes mencionado, por ejemplo, un agente de condensación de carbodiimida tal como N,N-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl); un agente de condensación de fosfonio tal como sal hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (BOP); hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU); cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM); carbonildiimidazol (CDI); cloruro de ácido difenilfosfínico (DPP-Cl), etc. En tal caso, puede coexistir un coadyuvante de condensación tal como 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

Los compuestos (II) y (III) están disponibles comercialmente o se pueden obtener de acuerdo con un método descrito en los documentos (para el compuesto (II), Tetrahedron Lett., 2006, 47, 4889-4891 y 2004, 45, 7157-7161; y para el compuesto (III), Jie Jack Li et al., Palladium in Heterocyclic chemistry, Pergamon Press), un método descrito en los Ejemplos de Producción o Referencia, etc., o uno de sus equivalentes.

Método de producción 2

El compuesto (I) también se puede producir de acuerdo con las siguientes etapas de reacción:



- 5 en donde L^2 representa un grupo eliminable; M representa un grupo eliminable que contiene metal; y Ar, X, Y, y R^1 se definen como antes.

Los ejemplos del grupo eliminable en la definición de L^2 incluyen átomos de halógeno, grupos alquilsulfoniloxi sustituidos o no sustituidos, y grupos arilsulfoniloxi sustituidos o no sustituidos. Los átomos de halógeno se definen como antes. Los radicales alquilo de los grupos alquilsulfoniloxi se definen como antes en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos alquilsulfoniloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Los radicales arilo de los grupos arilsulfoniloxi se definen como antes en el grupo arilo. Los ejemplos del mismo incluyen grupos arilsulfoniloxi que tienen 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo, y grupos nitro. Los átomos de halógeno y los grupos alquilo se definen como antes. Los ejemplos específicos del grupo eliminable incluyen grupos alquilsulfoniloxi tales como metanosulfoniloxi y trifluorometanosulfoniloxi y grupos arilsulfoniloxi tales como bencenosulfoniloxi y toluenosulfoniloxi.

Los ejemplos del metal del grupo eliminable que contiene un metal en la definición de M incluyen litio, boro, magnesio, aluminio, silicio, zinc y estaño. Los ejemplos específicos del grupo eliminable que contiene metal incluyen $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{B}(\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{O}-)_2$, $-\text{MgCl}$, $-\text{MgBr}$, $-\text{ZnBr}$, $-\text{ZnI}$, $\text{Sn}(\text{nBu})_3$ y $-\text{SiCl}_2(\text{C}_2\text{H}_5)$.

El compuesto (I) se pueden obtener por medio de una reacción de acoplamiento cruzado entre un compuesto (IVa) y un compuesto (Va) o entre un compuesto (IVb) y un compuesto (Vb) en presencia de un catalizador de metal de transición y una base en un disolvente inerte apropiado.

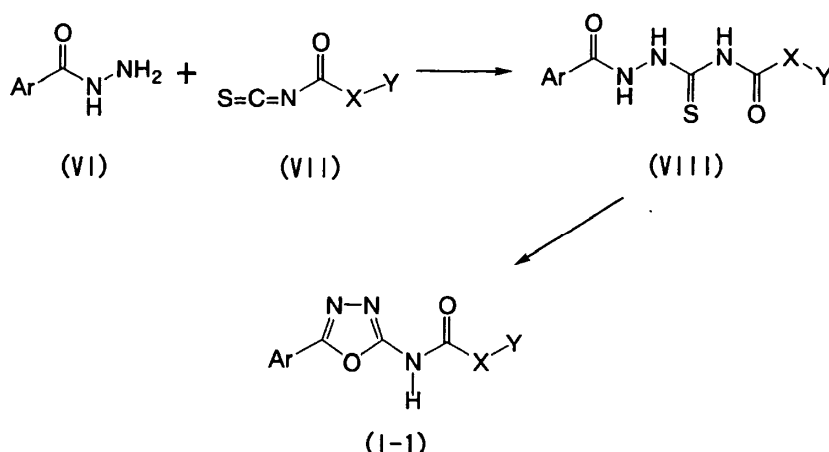
Los ejemplos del metal de transición del catalizador de metal de transición incluyen paladio, níquel, cobre y hierro. Los ejemplos específicos del catalizador de metal de transición incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0). Estos catalizadores de metales de transición se pueden preparar in situ a partir de sales de metales de transición y otros componentes correspondiente en presencia de ligandos. Los ejemplos de los ligandos incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo y 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo. Los ejemplos de la sal de metal de transición y otros componentes incluyen cloruro de paladio, acetato de paladio, paladio-carbono, cloruro de níquel, cloruro de cobre (I), óxido de cobre (I), (II) cloruro de hierro y cloruro de hierro (III).

Las bases que se van a utilizar, los disolventes de reacción, las temperaturas y los tiempos de reacción, etcétera pueden ser aproximadamente las mismas condiciones que en el Método de Producción 1.

Los compuestos (IVa) y (IVb) y los compuestos (Va) y (Vb) están disponibles comercialmente o se pueden obtener mediante los métodos descritos en los documentos antes mencionados o los Ejemplos de Referencia o métodos de acuerdo con los mismos.

Método de producción 3

El compuesto (I-1) que es un compuesto (I) en donde R^1 es un átomo de hidrógeno se puede producir también por medio de las siguientes etapas de reacción:



en donde Ar, X, e Y se definen como antes.

- 5 El compuesto (I-1) se pueden obtener condensando un compuesto (VI) y un compuesto (VII) opcionalmente en presencia de una base en un compuesto (VIII) y a continuación sometiendo el compuesto (VIII) a anelación en presencia de un cloruro de sulfonilo, anhídrido alquilsulfónico, cloruro de arilsulfonilo, o agente oxidante.

10 Los radicales alquílicos del cloruro de alquilsulfonilo y el anhídrido alquilsulfónico se definen como antes en el grupo alquilo, y ejemplos de los mismos incluyen grupos alquilo que tienen 1 a 12 átomos de carbono. El radical arilo del cloruro de arilsulfonilo se define como antes en el grupo arilo, y los ejemplos del mismo incluyen grupos arilo que tienen 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos del sustituyente incluyen grupos alquilo, grupos trifluorometilo, átomos de halógeno, y grupos nitro. Los grupos alquilo y los átomos de halógeno se definen como antes. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico, y cloruro de toluenosulfonilo.

15 Los ejemplos del agente oxidante incluyen yodo, N-bromosuccinimida (NBS), y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína.

20 Las bases que se van a utilizar, los disolventes de reacción, las temperaturas y los tiempos de reacción, etcétera pueden ser aproximadamente las mismas condiciones que en el Método de Producción 1.

25 Los compuestos (VI) y (VII) están disponibles comercialmente o pueden producirse de acuerdo con un método de rutina, un método descrito en los documentos (p.ej., para el compuesto (VII), el método de síntesis de isotiocianato de acilo descrito en The Chemical Society of Japan, ed., "Experimental Chemistry Guidebook 20, 4ª ed., Organic Synthesis II", Maruzen Co. Ltd., julio de 1992, pág. 488), o uno de sus equivalentes.

30 En cada uno de estos métodos de producción, cuando los grupos definidos se alteran en las condiciones del método realizado o no son apropiados para realizar el método, el compuesto de interés se puede obtener utilizando la introducción de grupos protectores y métodos de eliminación (véase, p.ej., Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981), etc., utilizados rutinariamente en la química orgánica sintética. Por otra parte, la conversión de un grupo funcional contenido en cada sustituyente también se puede realizar por medio de un método conocido en la técnica (p.ej., Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 1989), además de los métodos de producción. Algunos compuestos (I) pueden ser convertidos adicionalmente como intermedios de síntesis en otro derivado (I).

35 Los intermedios y el compuesto de interés en cada uno de los métodos de producción pueden aislarse y purificarse por medio de un método de purificación utilizado habitualmente en la química orgánica sintética, por ejemplo, neutralización, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización y diversas técnicas cromatográficas. Además, los intermedios pueden ser sometidos a la siguiente reacción sin ser purificados particularmente.

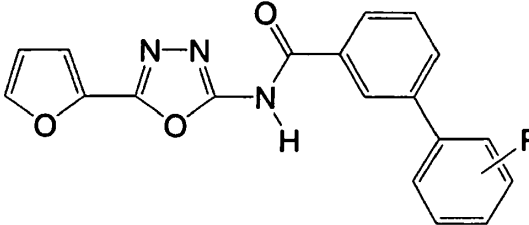
40 Algunos compuestos (I) pueden tener isómeros. En la presente invención, todos los posibles isómeros y sus mezclas se pueden utilizar como agentes contra el cáncer.

45 Para obtener una sal del compuesto (I), el compuesto (I) obtenido en forma de una sal se puede purificar directamente. Alternativamente, el compuesto (I) obtenido en forma libre puede disolverse o suspenderse en un disolvente orgánico apropiado para formar una sal mediante un método habitual mediante la adición de un ácido o una base.

Además, el compuesto (I) y la sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden estar presentes en forma de aductos con agua o diversos disolventes. Estos aductos también se pueden utilizar como inhibidor de STAT3 de la presente invención.

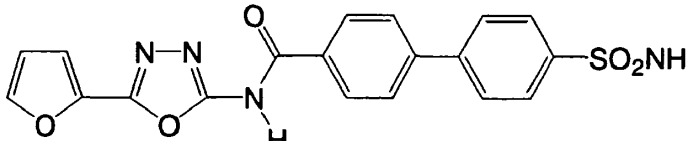
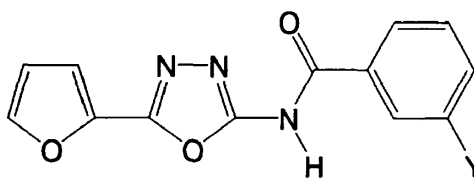
- 5 Los ejemplos específicos del compuesto (I) obtenido mediante los métodos de producción se muestran en las Tablas 1 a 24,

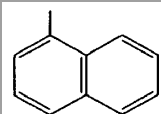
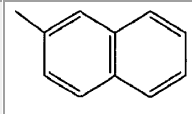
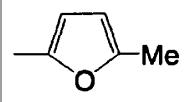
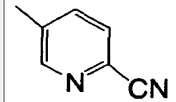
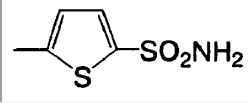
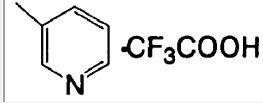
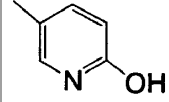
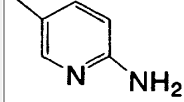
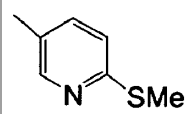
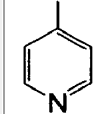
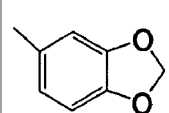
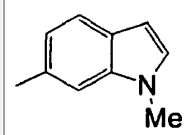
[Tabla 1]

	
Ia-1: R = H	Ia-2: R = 2-OH
Ia-3: R = 2-CHO	Ia-4: R = 3-OH
Ia-5: R = 3-NO ₂	Ia-6: R = 3-CHO
Ia-7: R = 3-COOMe	Ia-8: R = 3-COOH
Ia-9: R = 3-CN	Ia-10: R = 4-F
Ia-11: R = 4-Cl	Ia-12: R = 4-Me
Ia-13: R = 4-CH=CH ₂	Ia-14: R = 4-tBu
Ia-15: R = 4-OH	Ia-16: R = 4-OMe
Ia-17: R = 4-CHO	Ia-18: R = 4-COCH ₃
Ia-19: R = 4-COPh	Ia-20: R = 4-CONH ₂
Ia-21: R = 4-CN	Ia-22: R = 4-CH ₂ CN
IA-23: R = 4-COOn-Bu	Ia-24: R = 4-NO ₂
IA-25: R = 4-SO ₂ NH ₂	Ia-26: R = 4-SO ₂ NHMe
IA-27: R = 4-SO ₂ NMe ₂	Ia-28: R = 4-SO ₂ Me
IA-29: R = 2-Me, 4-CN	Ia-30: R = 3-F, 4-COCH ₃

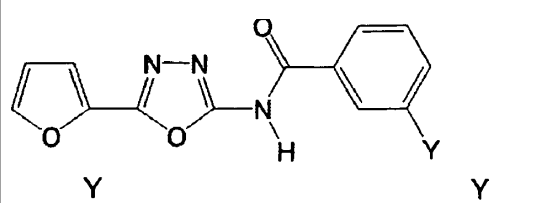
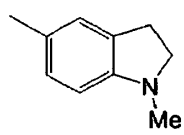
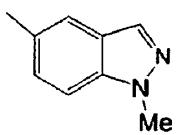
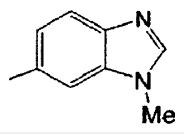
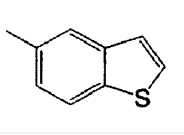
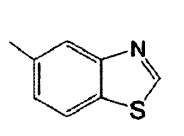
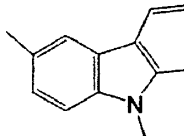
10

[Tabla 2]

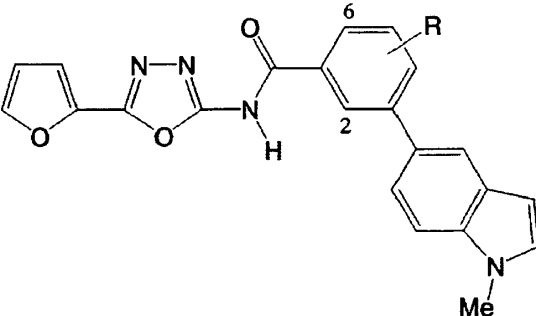
	
Ia-31:	
	
Y	Y
Ia-32:	Ia-33:

			
Ia-34:		Ia-35:	
Ia-36:		Ia-37:	
Ia-38:		Ia-39:	
Ia-40:		Ia-41:	
Ia-42:		Ia-43:	

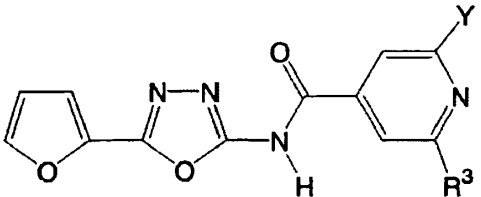
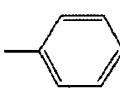
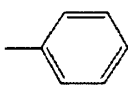
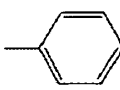
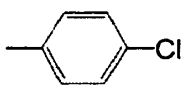
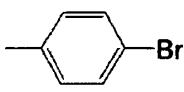
[Tabla 3]

			
Ia-44:		Ia-45:	
Ia-46:		Ia-47:	
Ia-48:		Ia-49:	

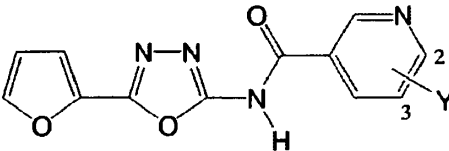
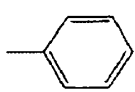
[Tabla 4]

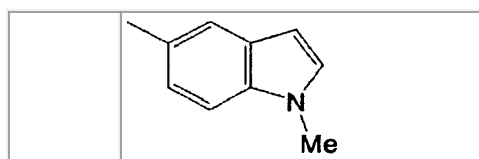
	
la-50:	R = H
la-51:	R=2-F
la-52:	R=5-F
la-53:	R=6-F

[Tabla 5]

		
	R ³	Y
la-54:	H	
la-55:		
la-56:		

[Tabla 6]

	
	Y
la-57: 2-	
la-58: 3-	



[Tabla 7]

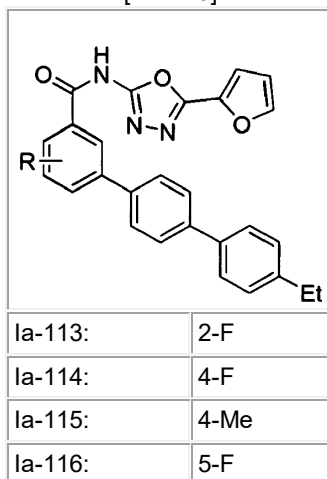
Ia-59:	3-F-4-CN	Ia-75:	4-Ph
Ia-60:	4-(CMe ₂ -CN)	Ia-76:	3-F-4-Ph
Ia-61:	3-NO ₂ -4-tBu	Ia-77:	4-(4-Cl-Ph)
Ia-62:	4-SiMe ₃	Ia-78:	4-(4-Et-Ph)
Ia-63:	4-CF ₃	Ia-79:	4-(4-EtO-Ph)
Ia-64:	4-OCF ₃	Ia-80:	4-(4-nPrO-Ph)
Ia-65:	4-CH ₂ Ph	Ia-81:	4-(4-iPrO-Ph)
Ia-66:	4-OPh	Ia-82:	4-(1-naftilo)
Ia-67:	4-NPh ₂	Ia-83:	4-(2-naftilo)
Ia-68:	4-NHCONH ₂	Ia-84:	4-cHex
Ia-69:	4-COOMe	Ia-85:	4-(trans-4-propilciclohexilo)
Ia-70:	4-COEt	Ia-86:	3-morforino
Ia-71:	4-SO ₂ piperidino	Ia-87:	4-morforino
Ia-72:	4-SO ₃ H	Ia-88:	4-[1-(4-Boc-piperazinilo)]
Ia-73:	2-Ph	Ia-89:	4-(1-piperazinilo)
Ia-74:	3-Ph	Ia-90:	4-(2-morfolinoetilo)

[Tabla 8]

Ia-91:	2-piridilo	Ia-102:	3,4-etilendioxi-Ph
Ia-92:	2-CN-5-piridilo	Ia-103:	4-Me-1-naftilo
Ia-93:	2-CF ₃ -5-piridilo	Ia-104:	2-OEt-1-naftilo
Ia-94:	2-morfolino-3-piridilo	Ia-105:	4-F-1-naftilo
Ia-95:	2-morfolino-4-piridilo	Ia-106:	3-MeO-2-naftilo
Ia-96:	2-(1-piperazinilo)-5-piridilo	Ia-107:	6-MeO-2-naftilo
Ia-97:	5-Ph-2-tienilo	Ia-108:	6-EtO-2-naftilo

la-98:	2-morfolino-5-pirimidinilo	la-109:	6-BnO-2-naftilo
la-99:	3-quinolilo	la-110:	9-anthrilo
la-100:	6-quinoxalinilo	la-111:	5-acenaftilo
la-101:	5-benzofurazanilo	la-112:	éster B-pinacol

[Tabla 9]

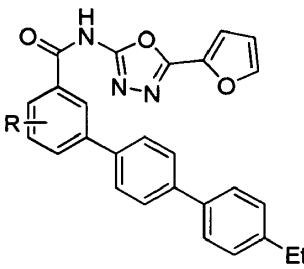


[Tabla 10]

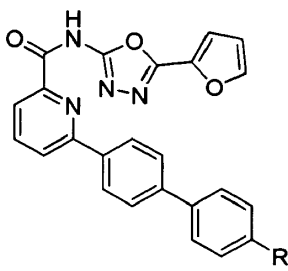
la-121:	4-Br	la-144:	4-(4-Ph-Ph)
la-122:	4-(2-F-Ph)	la-145:	4-(4-SiMe ₃ Ph)
la-123:	4-(2-Cl-Ph)	la-146:	4-(1-ciclohexenilo)
la-124:	4-(2-Me-Ph)	la-147:	4-(4,4-Me ₂ -1-ciclohexenilo)
la-125:	4-(2-MeO-Ph)	la-148:	4-(4-tBu-1-ciclohexenilo)
la-126:	4-(2-CF ₃ Ph)	la-149:	4-[4-(2,2,6,6,-Me ₄ -3,6-dihidropiranilo)]
la-127:	4-(2-CF ₃ O-Ph)	la-150:	4-[4-(1-Me-1,2,3,6-tetrahidropiridilo)]
la-128:	4-(2-CN-Ph)	la-151:	4-(2-furilo)
la-129:	4-(2-Ph-Ph)	la-152:	4-(2-tienilo)
la-130:	4-(3-F-Ph)	la-153:	4-(3-tienilo)
la-131:	4-(3-Cl-Ph)	la-154:	4-(1-Me-4-pirazolilo)
la-132:	4-(3-Me-Ph)	la-155:	4-(4-piridilo)
la-133:	4-(3-MeO-Ph)	la-156:	4-(1-Me-5-indolilo)
la-134:	4-(3-CF ₃ Ph)	la-157:	4-(3-OH-Ph)
la-135:	4-(3-CF ₃ O-Ph)	la-158:	4-(4-nPr-Ph)
la-136:	4-(3-CN-Ph)	la-159:	4-(4-iPr-Ph)
la-137:	4-(3-Ph-Ph)	la-160:	4-(4-nBu-Ph)

la-138:	4-(4-F-Ph)	la-161:	4-(4-tBu-Ph)
la-139:	4-(4-Me-Ph)	la-162:	4-(4-OH-Ph)
la-140:	4-(4-MeO-Ph)	la-163:	4-(4-NMe ₂ -Ph)
la-141:	4-(4-CF ₃ -Ph)	la-164:	4-(4-SO ₂ Me-Ph)
la-142:	4-(4-CF ₃ O-Ph)	la-165:	4-(4-SO ₂ NH ₂ Ph)
la-143:	4-(4-CN-Ph)		

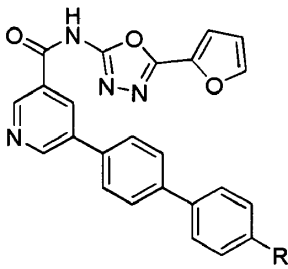
[Tabla 11]

	
la-166:	5-Cl
la-167:	5-NO ₂
la-168:	5-NHAc
la-169:	5-CF ₃
la-170:	5-OCF ₃
la-171:	5-CN
la-172:	5-SF ₅

[Tabla 12]

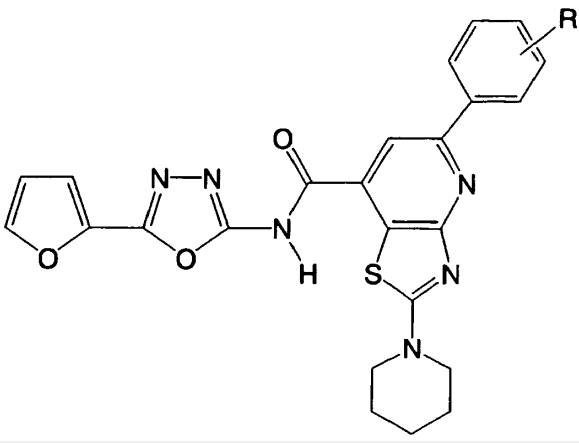
	
la-117:	H
la-118:	et

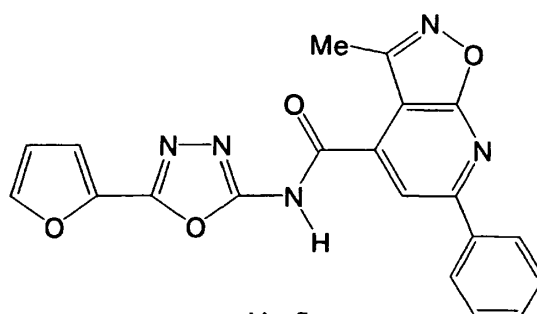
[Tabla 13]

	
---	--

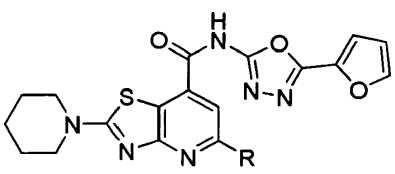
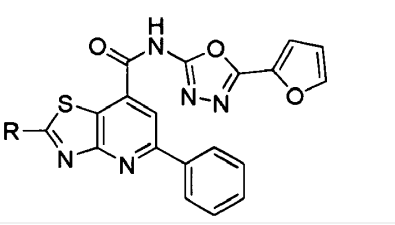
la-119:	H
la-120:	et

[Tabla 14]

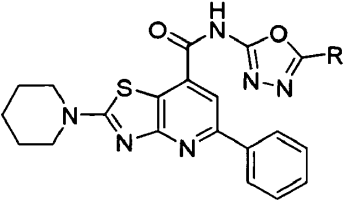
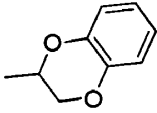
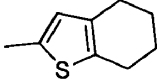
	
Ib-1:	R = H
Ib-2:	R=3-Cl
Ib-3:	R=4-Me
Ib-4:	R=3,4-(OMe) ₂

**Ib-5**

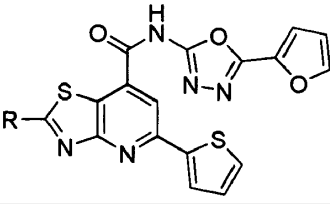
[Tabla 15]

	
Ib-6:	2-naftilo
	
Ib-7:	4-Me-piperidino

[Tabla 16]

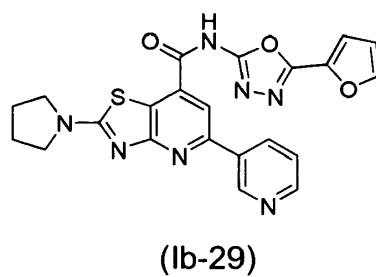
			
Ib-8:	Ph	Ib-17:	3-Me-2-tienilo
Ib-9:	2-Cl-Ph	Ib-18:	5-Me-2-tienilo
Ib-10:	4-Cl-Ph	Ib-19:	3-tienilo
Ib-11:	4-OMe-Ph	Ib-20:	5-isoxazolilo
Ib-12:	4-NO ₂ Ph	Ib-21:	1-Me-3-pirazolilo
Ib-13:	CH ₂ Ph	Ib-22:	2,4-Me ₂ -5-tiazolilo
Ib-14:	2-Me-3-furilo	Ib-23:	3-piridilo
Ib-15:	2,5-Me ₂ -3-furilo	Ib-24:	
Ib-16:	2-tienilo	Ib-25:	

[Tabla 17]

	
Ib-26:	pirrolidino
Ib-27:	piperidino
Ib-28:	morfolino

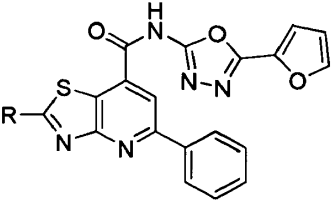
5

Tabla 18

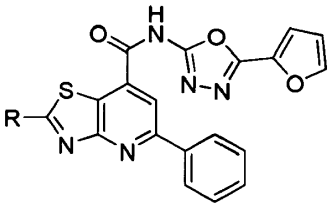


10

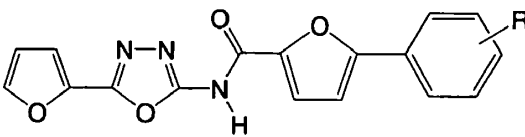
[Tabla 19]

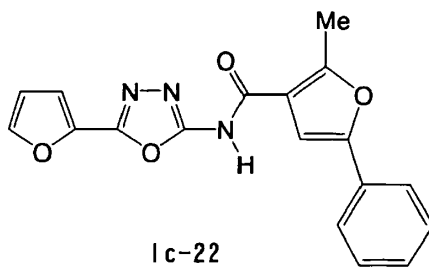
	
Ib-30:	4-tiomorfolinilo
Ib-31:	1-(4-Me-piperazinilo)
Ib-32:	4,4-F2-piperidino

[Tabla 20]

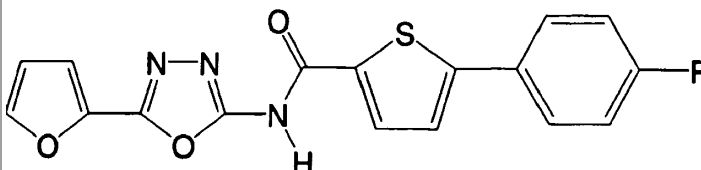
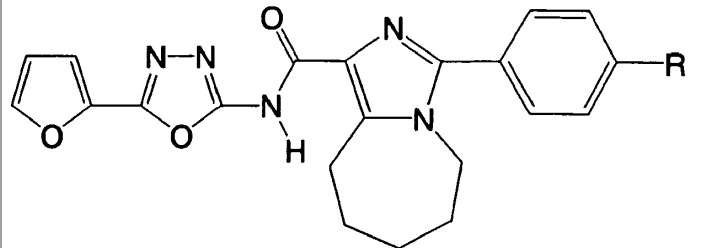
	
Ib-33:	(dl)-2-Me-piperidino
Ib-34:	(dl)-3-CF ₃ -piperidino
Ib-35:	4-CF ₃ -piperidino
Ib-36:	4-CN-piperidino
Ib-37:	morfolino
Ib-38:	1-azetidinilo
Ib-39:	1-pirrolidinilo
Ib-40:	1-(1,2,3,4-tetrahidroquinolilo)
Ib-41:	NHAc
Ib-42:	NHBoc
Ib-43:	N(Me)Ph
Ib-44:	4-OH-piperidino
Ib-45:	4-Ph-piperidino
Ib-46:	4-piperidino-piperidino
Ib-47:	2,2-Me ₂ -morfolino
Ib-48:	(dl)-2-(2-azabicyclo[2,2,1]heptilo)
Ib-49:	N(Me)CH ₂ CH ₂ CF ₃
Ib-50:	NMe ₂
Ib-51:	NH ₂

[Tabla 21]

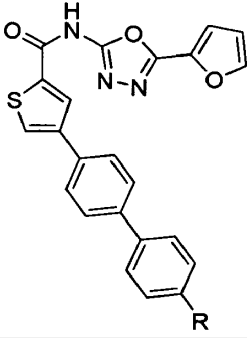
			
Ic-1:	R = H	Ic-2:	R=2-F
Ic-3:	R=2-NO ₂	Ic-4:	R=3-Cl
Ic-5:	R=3-NO ₂	Ic-6:	R=4-F
Ic-7:	R=4-Cl	Ic-8:	R=4-OMe
Ic-9:	R=4-NH ₂	Ic-10:	R=4-NHCOCH ₃
Ic-11:	R=4-NO ₂	Ic-12:	R=4-COOEt
Ic-13:	R=2-Cl,4-Cl	Ic-14:	R=2-Cl,4-NO ₂
Ic-15:	R=2-Me,4-NH ₂	Ic-16:	R=2-Me,4-NHCOCH ₃
Ic-17:	R=2-Me,4-NO ₂	Ic-18:	R=2-OMe,4-NO ₂
Ic-19:	R=2-Cl,5-NO ₂	Ic-20:	R=3-NO ₂ ,4-Cl
Ic-21:	R=3-Cl,5-Cl		



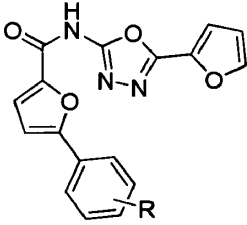
[Tabla 22]

	
Ic-23:	R = H
Ic-24:	R = CN
	
Ic-25:	R = H
Ic-26:	R = F

[Tabla 23]

	
Ic-27:	H
Ic-28:	et

[Tabla 24]

	
Ic-29:	4-COOH

- 5 El compuesto (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo se pueden administrar directamente solos y por lo general se hace preferiblemente en varias preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden producir por medio de un método farmacéutico de rutina mezclando el ingrediente activo con uno o dos o más portadores farmacológicamente aceptables.
- 10 Los ejemplos de una vía de administración incluyen la administración oral o por inhalación y la administración parenteral tal como administración intravenosa.
- Los ejemplos de una forma de dosificación incluyen comprimidos, inhalantes e inyectables. Los comprimidos se pueden producir de acuerdo con un método de rutina mezclando diversos aditivos, por ejemplo, lactosa, almidón, estearato de magnesio, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), un agente tensioactivo, y glicerina. Los inhalantes se pueden producir de acuerdo con un método de rutina mediante la adición de, por ejemplo, lactosa. Los inyectables pueden ser producidos de acuerdo con un método de rutina mediante la adición de agua, solución salina, aceite vegetal, un agente solubilizante, un conservante, y similares.
- 15
- 20 La cantidad eficaz del compuesto (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo y el número de dosis de los mismos difieren dependiendo de la forma de dosificación, la edad, el peso corporal, y el estado de un paciente, etc. Se administran usualmente, de 0,001 mg a 5 g, preferiblemente de 0,1 mg a 1 g, más preferiblemente de 1 a 500 mg una vez al día o en varias porciones divididas por día para un adulto.
- 25 En lo sucesivo, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos de Ensayo, Ejemplos, y similares. Sin embargo, el alcance técnico de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

[Ejemplo de ensayo 1]

- 30 (Ensayo de inhibición de la transcripción de STAT3)

La inhibición de la transcripción de STAT3 se evaluó mediante el uso de la línea celular estable HeLa indicadora de STAT3 (Panomics Inc., Núm. de catálogo RC0003), una línea celular para el método del gen indicador, y realizando el método siguiente de acuerdo con el apéndice incluido en el mismo.

- 35 La línea celular HeLa estable indicadora de STAT3 subcultivada y mantenida en medio de Eagle modificado por

Dulbecco (DMEM) que contenía suero fetal bovino al 10%, 100 unidades/ml de penicilina, y 100 mg/ml de estreptomicina se inoculó a una concentración de 40.000 células/pocillo a una placa de 96 pocillos (de color blanco) y se unió a la placa mediante incubación durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%. Después de la adición de cada compuesto de evaluación ajustado a diversas concentraciones (ajustado con una solución de DMSO), se precultivaron las células durante 1 hora. A continuación, se añadió oncostatina M para la activación de STAT3 a una concentración final de 10 ng/ml, y las células se cultivaron adicionalmente a 37°C bajo 5% de CO₂ durante 4 horas. Se determinó la actividad luciferasa derivada de las células utilizando el Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega Corp.), y se calcularon las puntuaciones de actividad transcripcional de STAT3 de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{Puntuación de actividad transcripcional de STAT3 (\%)} = 100 \times (L_{\text{chem}} - L_0) / (L_{\text{DMSO}} - L_0)$$

L_0 : Intensidad de luminiscencia obtenida sin la estimulación con oncostatina M

L_{Chem} : Intensidad de luminiscencia obtenida mediante la adición de una muestra de ensayo

L_{DMSO} : Intensidad de luminiscencia obtenida mediante adición de solamente un disolvente para disolver una muestra de ensayo

Los resultados de ensayo se indican en la tasa de inhibición de la transcripción STAT3 por cada compuesto a una concentración de 100 mM. Los resultados se muestran en la Tabla 25.

[Tabla 25]

Núm. de compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)	Núm. de compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)
la-1	60	la-77	80
la-5	98	la-78	70
la-10	97	la-81	63
la-11	67	la-82	54
la-12	83	la-83	75
la-13	67	la-84	74
la-14	57	la-87	92
la-16	57	la-90	97
la-17	>100	la-99	78
la-18	71	lb-1	>100
la-19	55	lb-2	68
la-21	62	lb-3	>100
la-24	94	lb-4	>100
la-25	70	lb-19	90
la-29	81	lb-26	60
la-33	90	lb-27	67
la-34	78	lb-30	>100
la-42	88	lb-32	80
la-43	74	lc-4	81
la-44	58	lc-12	73
la-47	58	lc-14	51
la-50	>100	lc-19	56
la-52	71	lc-21	64
la-56	87	lc-22	65
la-62	76	lc-26	58

Núm. de compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)	Núm. de compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)
la-66	58		
la-69	53		
la-76	69		

[Ejemplo de ensayo 2]

(Actividad inhibidora del crecimiento de células MDA-MB-468)

Se inoculó MDA-MB-468 diluida con rojo fenol libre de DMEM/F-12 (GIBCO; FBS al 10%, 20 unidades/ml de penicilina/estreptomicina) a una concentración de 2000 células/pocillo a una placa de 96 pocillos (Greiner Bio-One) y se cultivó durante la noche a 37°C en presencia de CO₂ al 5%. A continuación, se añadió a esto una solución de la muestra de ensayo (que contenía DMSO al 2% (v/v)) ajustada a 10 mM a una concentración de 10 µl/pocillo y se puso en contacto con las células a 37°C durante 72 horas en presencia de CO₂ al 5%. Cada pocillo se lavó tres veces con un medio. A continuación, después de la adición de 100 µl/pocillo de un medio y 20 µl/pocillo de CellTiter 96 AQ_{ueous} One Solution Reagent (Promega Corp.), las células se incubaron a 37°C durante 2 horas en presencia de CO₂ al 5%. La absorbancia a 495 nm se midió utilizando un lector Multiplate (Molecular Devices, Inc.), y se calculó la tasa de inhibición del crecimiento celular de acuerdo con la siguiente fórmula:

Tasa de inhibición del crecimiento celular (%) = $100 - 100 \times (\text{Abs}_{\text{chem}} - \text{bkgd}) / (\text{Abs}_{\text{DMSO}} - \text{bkgd})$

Abs_{chem}: Absorbancia obtenida por la adición de una muestra de ensayo

Abs_{DMSO}: Absorbancia obtenida por la adición de solamente un disolvente para la disolución de la muestra de ensayo

bkgd: absorbancia obtenida mediante la adición de CellTiter 96 AQ_{ueous} One Solution Reagent a un medio de cultivo celular

Los resultados de ensayo se indican en la tasa de inhibición del crecimiento celular por cada compuesto a una concentración de 20 µM. Los resultados se muestran en la Tabla 26,

[Tabla 26]

Núm. de compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)	Núm. de compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)
la-5	88	la-78	64
la-12	61	la-81	78
la-17	54	la-82	75
la-19	94	la-83	71
la-21	91	la-84	68
la-24	97	la-99	55
la-29	87	lb-1	96
la-33	98	lb-2	>100
la-47	53	lb-3	>100
la-50	51	lb-4	78
la-52	91	lb-19	83
la-56	61	lb-26	76
la-62	71	lb-27	82
la-66	59	lb-30	84
la-69	69	lb-32	86
la-76	72	lc-18	76
la-77	76		

[Ejemplo de ensayo 3]

(Ensayo de inhibición del crecimiento de células SCC-3)

- 5 Se cultivaron durante 4 días células SCC-3 de linfoma humano adquiridas de la Japanese Health Sciences Foundation a una densidad de 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos con RPMI 1640 (Sigma-Aldrich Corp.) contenía suero bovino fetal al 10% (FBS; GIBCO) como medio de cultivo.

- 10 Simultáneamente a la inoculación de las células, se añadió cada compuesto de ensayo diluido a diversas concentraciones con un medio RPMI a cada pocillo. Después de un cultivo de 72 horas, la actividad inhibidora del crecimiento celular se determinó por medio del método MTT (J. Immunol. Methods, 1993, 65, 581-593) utilizando un lector de microplacas (NJ-2300, BioTek Instruments, Inc.).

- 15 Los resultados del ensayo se indican a una concentración (IC_{50}) a la cual se inhibió 50% del crecimiento celular.

Los resultados se muestran en la Tabla 27.

[Tabla 27]

Núm. de compuesto	CI_{50} (μM)
Ia-11	1,8
Ia-13	1,0
Ia-17	4,0
Ia-18	1,9
Ia-21	1,7
Ia-25	53
Ia-43	1,8
Ia-44	1,8
Ia-50	1,1
Ia-76	0,2
Ia-78	<0,1
Ia-83	<0,1
Ia-84	<0,1
Ia-87	0,6
Ib-1	0,52
Ib-4	0,7
Ic-18	16

20 [Ejemplo de Ensayo 4]

Evaluación utilizando ratones carentes de sistema inmune a los que se había trasplantado linfoma humano

- 25 Se transplantaron subcutáneamente 1×10^6 células (que contenían Matrigel) SCC-3 de linfoma humano a la parte del flanco de cada ratón carente de sistema inmune (BALB/cA-nu/nu, CLEA Japan, Inc.) macho de 6 semanas de edad. Después del trasplante, se midieron los volúmenes de los tumores [eje mayor (mm) y eje menor (mm)] de los ratones portadores de cáncer SCC-3 utilizando un calibre Vernier electrónico (CD-10, Mitutoyo Corp.), y se calcularon los volúmenes tumorales [mm^3 : (eje mayor) \times (eje menor) $^2/2$]. Los ratones portadores de cáncer SCC-3 cuyo volumen de tumor alcanzó de 50 a 300 mm^3 se seleccionaron y se dividieron sobre la base de los volúmenes de los tumores
- 30 en grupos que contenían cada uno 5 individuos. Un compuesto de ensayo se suspendió en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró por vía oral a una dosis de 0,01 g de peso corporal/mL una vez al día durante 5 días (del Día 0 (día de inicio de la administración) hasta el Día 4). A un grupo control, no se le administró nada. Los volúmenes de los tumores de los ratones portadores de cáncer SCC-3 se midieron todos los días desde el inicio de la administración del compuesto de ensayo para evaluar el efecto antitumoral. El efecto antitumoral se evaluó
- 35 mediante el cálculo de los valores T/C (%) de acuerdo con la siguiente fórmula:

V: volumen del tumor todos los días de análisis

V0: volumen del tumor el día de inicio de la administración (V/V0 del grupo compuesto de ensayo)/(V/V0 del grupo de control) x 100

- 5 Los criterios de determinación de la validez de este sistema adoptaron del método de Inaba, et al. (Cancer, 1989, 64, 1577-1582).

Los resultados se muestran en la Tabla 28,

10 [Tabla 28]

Núm. de compuesto	Dosis/tiempo (mg/kg)	Día después de la administración (día)	T/C (%)	Diferencia significativa
Grupo de control			100	
Ia-14	80	11	57	p<0,05
Ia-23	80	6	55	p<0,05
Ib-1	80	18	52	p<0,05

Ejemplo 1

- 15 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-1)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2 descrito a continuación, utilizando un cloruro de ácido que se puede preparar a partir de ácido 3-bifenilcarboxílico asequible comercialmente por medio de un método de rutina en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilo.

- 20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,34 (1H, s ancho), 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,99 (1H, m), 7,81 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,53 (1H, m), 7,45-7,42 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,7 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 332 (M + H) $^+$.

- 25 Los siguientes compuestos Ia-2 a Ia-7 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50 descrito a continuación, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes disponibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

30 Ejemplo 2

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2'-hidroxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-2)

- 35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,22 (1H, ancho), 9,65 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,26 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,20 (1H, m), 6,98-6,89 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

ES-MS (m/z): 348 (M + H) $^+$.

40 Ejemplo 3

2'-Formil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-3)

- 45 ES-MS (m/z): 360 (M + H) $^+$.

Ejemplo 4

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-hidroxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-4)

- 50 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,34 (1H, ancho), 9,60 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,33-7,27 (2H, m), 7,23-7,16 (2H, m), 6,84-6,79 (2H, m).

ES-MS (m/z): 348 (M + H) $^+$.

55 Ejemplo 5

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-nitro-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-5)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,41 (1H, ancho), 8,65 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,31-8,29 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,08 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,74 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 377 (M + H) $^+$.

Ejemplo 6

3'-Formil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-6)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @80°C) δ : 10,13 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,06-7,94 (4H, m), 7,76-7,66 (2H, m), 7,24 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 360 (M + H) $^+$.

Ejemplo 7

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-metoxycarbonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-7)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,40 (1H, ancho), 8,38 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,10 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,8-8,2 (4H, m), 7,73-7,69 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,7 Hz), 3,92 (3H, s).
ES-MS (m/z): 390 (M + H) $^+$.

Ejemplo 8

3'-Carboxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-8)

El compuesto del título se preparó hidrolizando el compuesto Ia-7 utilizando una solución acuosa de hidróxido sódico de acuerdo con un método de rutina.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @60°C) δ : 8,41 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,03-7,93 (4H, m), 7,66-7,62 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 376 (M + H) $^+$.

Los siguientes compuestos Ia-9 a Ia-30 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50 descrito a continuación, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

Ejemplo 9

3'-Ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-9)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @80°C) δ : 8,38 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,12-7,92 (4H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73-7,65 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 357 (M + H) $^+$.

Ejemplo 10

4'-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-10)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,32 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,93 (1H, s), 7,84-7,75 (3H, m), 7,58 (1H, m ancho), 7,30-7,18 (3H, m), 6,74 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 350 (M + H) $^+$.

Ejemplo 11

4'-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-11)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,35 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,03-7,98 (2H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 368 (^{37}Cl M + H) $^+$, 366 (^{35}Cl M + H) $^+$.

Ejemplo 12

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-12)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,38 (1H, ancho), 8,09 (1H, ancho), 7,86 (1H, ancho), 7,70 (1H, ancho), 7,54-7,47 (2H, ancho), 7,25 (3H, ancho), 7,07 (1H, ancho), 6,69 (1H, ancho), 2,49 (3H, s ancho).
ES-MS (m/z): 346 (M + H) $^+$.

5 Ejemplo 13

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-vinil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-13)

10 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,37 (1H, ancho), 8,37 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,01-7,98 (2H, m), 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,67-7,63 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,85-6,79 (3H, m), 5,94 (1H, d, J = 17 Hz), 5,34 (1H, d, J = 11 Hz).
ES-MS (m/z): 358 (M + H) $^+$.

15 Ejemplo 14

4'-terc-Butil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-14)

20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,36 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,91 (1H, s), 7,79 (1H, s ancho), 7,62 (2H, s ancho), 7,52-7,49 (3H, m ancho), 7,14 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,72 (1H, s ancho), 1,35 (9H, s).
ES-MS (m/z): 388 (M + H) $^+$.

Ejemplo 15

25 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-hidroxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-15)

30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,63 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,03 (1H, s ancho), 7,94 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,82 (1H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, m ancho), 7,25 (1H, d ancho, J = 2,9 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,79 (1H, ancho).
ES-MS (m/z): 348 (M + H) $^+$.

Ejemplo 16

35 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metoxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-16)

40 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,31 (1H, s ancho), 8,30 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,94-7,93 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,83 (3H, s).
ES-MS (m/z): 362 (M + H) $^+$.

40 Ejemplo 17

4'-Formil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-17)

45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,39 (1H, ancho), 10,10 (1H, s), 8,45 (1H, s), 8,10-8,7 (7H, m), 7,73 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 360 (M + H) $^+$.

Ejemplo 18

50 4'-Acetil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-18)

55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,37 (1H, ancho), 8,42 (1H, s), 8,11-8,05 (5H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 2,64 (3H, s).
ES-MS (m/z): 374 (M + H) $^+$.

Ejemplo 19

4'-Benzoil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-19)

60 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,43 (1H, ancho), 8,47 (1H, s), 8,10-7,99 (5H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,81-7,69 (4H, m), 7,62-7,59 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 436 (M + H) $^+$.

Ejemplo 20

4'-Carbamoil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-20)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,35 (1H, ancho), 8,42 (1H, s ancho), 8,7-8,2 (6H, m), 7,91 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,44 (1H, s ancho), 7,31 (1H, s ancho), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).

ES-MS (m/z): 375 (M + H) $^+$.

Ejemplo 21

4'-Ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-21)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,38 (1H, ancho), 8,43 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,05-7,99 (6H, m), 7,72 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 357 (M + H) $^+$.

Ejemplo 22

4'-Cianometil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-22)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,39 (1H, s), 8,10-7,95 (2H, m), 7,85 (1H, s), 7,80-7,75 (2H, m), 7,65-7,45 (2H, m), 7,31-7,19 (2H, m), 6,77 (1H, s), 4,10 (2H, s). ES-MS (m/z): 371 (M + H) $^+$.

Ejemplo 23

4'-n-Butoxicarbonil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-23)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @80°C) δ : 8,45 (1H, s ancho), 8,18 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,00 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,82-7,75 (3H, m), 7,53 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,11 (1H, s ancho), 6,71 (1H, s ancho), 4,32 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,74 (2H, m), 1,47 (2H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz).

ES-MS (m/z): 432 (M + H) $^+$.

Ejemplo 24

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-nitro-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-24)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,48 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,02-7,95 (4H, m), 7,63 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1H, s).

ES-MS (m/z): 377 (M + H) $^+$.

Ejemplo 25

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-sulfamoil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-25)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,41 (1H, s ancho), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,94-7,88 (5H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,4i (2H, s ancho), 6,96 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

ES-MS (m/z): 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo 26

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(N-metilsulfamoil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-26)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,44 (1H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,02-7,97 (3H, m), 7,91-7,84 (3H, m), 7,65 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,53 (1H, m), 7,22 (1H, s ancho), 6,78 (1H, d ancho, J = 2,0 Hz), 2,46 (3H, d, J = 4,9 Hz).

ES-MS (m/z): 425 (M + H) $^+$.

Ejemplo 27

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-27)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,39 (1H, ancho), 8,44 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,9-8,7 (5H, m), 7,89 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 1,5 Hz), 2,67 (6H, s).

ES-MS (m/z): 439 (M + H) $^+$.

Ejemplo 28

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metanosulfonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-28)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,38 (1H, ancho), 8,43 (1H, s), 8,8-8,7 (7H, m), 7,73 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 4,9 Hz, 2,9 Hz), 3,29 (3H, s).

ES-MS (m/z): 410 (M + H) $^+$.

Ejemplo 29

4'-Ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2'-metil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-29)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,31 (1H, ancho), 8,07 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,03 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,66-7,64 (2H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,29 (3H, s).

ES-MS (m/z): 371 (M + H) $^+$.

Ejemplo 30

4'-Acetil-3'-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-30)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,43 (1H, s ancho), 8,14 (1H, d ancho, J = 6,3 Hz), 7,90 (3H, ancho), 7,64-7,59 (3H, m ancho), 7,14 (1H, s ancho), 6,72 (1H, s ancho), 2,61 (3H, s).

ES-MS (m/z): 392 (M + H) $^+$.

Ejemplo 31

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-sulfamoil-4-bifenilcarboxamida (Compuesto la-31)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50 descrito a continuación, utilizando N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-yodobencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 1 en lugar de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida y utilizando éster de pinacol de ácido 4-sulfamoilfenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

ES-MS (m/z): 411 (M + H) $^+$.

Los siguientes compuestos la-32 a la-35 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50 descrito a continuación, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

Ejemplo 32

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-32)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,30 (1H, s ancho), 8,17 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,6-8,2 (3H, m), 7,83-7,80 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,66-7,50 (4H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 382 (M + H) $^+$.

Ejemplo 33

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto la-33)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,51 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,9-8,4 (4H, m), 8,00-7,99 (2H, m), 7,73 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,61-7,55 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 382 (M + H) $^+$.

Ejemplo 34

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(5-metil-2-furil)bencenocarboxamida (Compuesto la-34)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,28 (1H, ancho), 8,29 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 6,27 (1H, d, J = 3,4 Hz), 2,39 (3H, s).

ES-MS (m/z): 336 (M + H) $^+$.

Ejemplo 35

3-(2-Ciano-5-piridil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-35)

ES-MS (m/z): 358 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 36

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(5-sulfamoil-2-tienil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-36)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2 descrito a continuación, utilizando un cloruro de ácido que se puede preparar a partir de ácido 3-(5-sulfamoil-2-tienil)benzoico descrito en el Ejemplo de Referencia 2 por medio de un método de rutina en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,33 (1H, s ancho), 8,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96-7,91 (2H, m), 7,63-7,50 (3H, m), 7,20 (1H, s ancho), 6,75 (1H, s ancho).

ES-MS (m/z): 417 (M + H)⁺.

15 Los siguientes compuestos Ia-37 a Ia-42 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50 descrito a continuación, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico disponibles comercialmente correspondientes en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

20 Ejemplo 37

Trifluoroacetato de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-37)

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,37 (1H, ancho), 9,14 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,74 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 1,1 Hz), 8,45 (2H, s ancho), 8,11-8,8 (3H, m), 7,76-7,73 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-hidroxi-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-38)

ES-MS (m/z): 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

35 3-(2-Amino-5-piridil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-39)

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (1H, ancho), 8,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,30 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,02-7,96 (4H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

ES-MS (m/z): 348 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

45 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-metiltio-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-40)

50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,83 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,03-8,01 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,57 (3H, s).

ES-MS (m/z): 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

55 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(4-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-41)

60 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,40 (1H, ancho), 8,80 (2H, s ancho), 8,51 (1H, s), 8,18-8,13 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,01 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,76 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

ES-MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

60 Ejemplo 42

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3,4-metilendioxfenil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-42)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,27 (1H, ancho), 7,99 (1H, ancho), 7,91 (1H, ancho), 7,79 (1H, ancho), 7,53 (1H, ancho), 7,26-7,18 (3H, ancho), 6,98 (1H, ancho), 6,72 (1H, ancho), 6,04 (2H, s ancho).
ES-MS (m/z): 376 (M+H) $^+$.

- 5 Los siguientes compuestos la-43 a la-49 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50 descrito más abajo, utilizando ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

Ejemplo 43

- 10 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-6-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-43)

ES-MS (m/z): 385 (M+H) $^+$.

- 15 Ejemplo 44

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolinil)bencenocarboxamida (Compuesto la-44)

- 20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,24 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,88-7,84 (2H, m), 7,58-7,47 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,336 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 8,5 Hz), 2,77 (3H, s).
ES-MS (m/z): 387 (M+H) $^+$.

Ejemplo 45

- 25 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indazolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-45)

- 30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,43 (1H, s), 8,07-8,02 (3H, m), 7,88 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz), 4,05 (3H, s).
ES-MS (m/z): 386 (M+H) $^+$.

Ejemplo 46

- 35 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-6-benzimidazolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-46)
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,44 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,00 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,91 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,58 (2H, m), 7,21 (1H, s ancho), 6,76 (1H, s ancho), 3,91 (3H, s).
ES-MS (m/z): 386 (M+H) $^+$.

- 40 Ejemplo 47

3-(5-Benzotienil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-47)

- 45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,47 (1H, s ancho), 8,23 (1H, s ancho), 8,11 (2H, s ancho), 7,97-7,73 (4H, m), 7,55 (2H, m), 7,16 (1H, s ancho), 6,75 (1H, s ancho).
ES-MS (m/z): 388 (M+H) $^+$.

Ejemplo 48

- 50 3-(5-Benzotiazolil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-48)

- 55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,36 (1H, ancho), 9,47 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,05-8,02 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 389 (M+H) $^+$.

Ejemplo 49

- 60 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[9-metil-3-(9H-carbazolil)]bencenocarboxamida (Compuesto la-49)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,51 (1H, s), 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,86 (2H, s ancho), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,46 (3H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,68 (1H, s ancho), 3,89 (3H, s).
ES-MS (m/z): 435 (M+H) $^+$.

Ejemplo 50

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-50)

- 5 Se añadieron acetato de paladio (177 mg, 0,79 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (751 mg, 1,58 mmoles), fosfato de tripotasio (3,34 g, 15,7 mmoles), y éster de pinacol de ácido 1-metilindol-5-borónico (3,04 g, 11,8 mmoles) a una solución de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida (3,00 g, 7,87 mmoles) preparada en el Ejemplo de Referencia 3 in 1-butanol (75 mL), seguido de agitación a 100°C durante la noche en una atmósfera de argón. La solución de reacción se concentró. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al residuo, seguido de extracción con cloruro de metileno y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación, y se añadió metanol al residuo. El sólido precipitado se separó mediante filtración. El residuo obtenido mediante la separación mediante destilación del disolvente se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice y recristalización en metanol para obtener el compuesto del título (1,10 g, 2,86 mmoles) (rendimiento: 36%).
- 10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,28 (1H, ancho), 8,37 (1H, s), 8,06 (1H, s), 8,00-7,98 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,65-7,56 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,84 (3H, s).
- 15 ES-MS (m/z): 385 (M+H)⁺.

Ejemplo 51

2-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-51)

- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando 3-bromo-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 5 en lugar de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida.
- ES-MS (m/z): 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

- 30 5-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-52)

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando 3-bromo-5-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 6 en lugar de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida.
- 35 ES-MS (m/z): 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

- 40 2-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(1-metil-5-indolil)bencenocarboxamida (Compuesto la-53)

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando 5-bromo-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 7 en lugar de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida.
- 45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,06 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,93-7,91 (2H, m), 7,57-7,52 (2H, m), 7,43 (1H, t, J = 9, 1Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,8 Hz), 3,84 (3H, s).
- ES-MS (m/z): 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 54

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-piridinocarboxamida (Compuesto la-54)

- 55 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto lb-1, utilizando ácido 2-fenil-4-piridinocarboxílico asequible comercialmente en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
- RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,89 (1H, d, J = 5,1Hz), 8,50 (1H, s), 8,18 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,56-7,48 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
- ES-MS (m/z): 333 (M+H)⁺.

- 60 Los siguientes compuestos la-55 y la-56 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto lc-2 descrito más abajo, utilizando un cloruro de ácido que se puede preparar a partir del ácido carboxílico correspondiente asequible comercialmente por medio de un método de rutina en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilo.

Ejemplo 55

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,6-difenil-4-piridinocarboxamida (Compuesto la-55)

- 5 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,43 (2H, s), 8,29 (4H, d, J = 7,4 Hz), 8,07 (1H, s), 7,58 (4H, t, J = 7,4 Hz), 7,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 409 (M+H) $^+$.

Ejemplo 56

- 10 2-(4-Bromofenil)-6-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-piridinocarboxamida (Compuesto la-56)

- RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,47 (2H, s), 8,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,26 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
15 ES-MS (m/z): 525 (M+5) $^+$, 523 (M+3) $^+$, 521 (M+1) $^+$.

Ejemplo 57

- 20 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-5-piridinocarboxamida (Compuesto la-57)

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto lc-2 descrito más abajo, utilizando cloruro de 2-fenil-5-piridinocarbonilo asequible comercialmente en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarbonilo.
25 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,48 (1H, ancho), 9,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,22-8,18 (3H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,58-7,52 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 333 (M+H) $^+$.

Ejemplo 58

- 30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(1-metil-5-indolil)-3-piridinocarboxamida (Compuesto la-58)

- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando 5-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 8 en lugar de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida.
35 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,14 (1H, ancho), 9,00 (1H, ancho), 8,60 (1H, ancho), 7,97 (1H, ancho), 7,89 (1H, ancho), 7,48 (2H, ancho), 7,38 (1H, ancho), 7,22 (1H, ancho), 6,75 (1H, ancho), 6,48 (1H, ancho), 3,80 (3H, s, ancho).
ES-MS (m/z): 386 (M+H) $^+$.

- 40 Los siguientes compuestos la-59 a la-68 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

Ejemplo 59

- 45 4'-Ciano-3'-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-59)

ES-MS (m/z): 375 (M + H) $^+$.

Ejemplo 60

4'-(2-ciano-2-propil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-60)

- 55 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,33 (1H, ancho), 8,34 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,85 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,68-7,65 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 1,74 (6H, s).
ES-MS (m/z): 399 (M + H) $^+$.

Ejemplo 61

- 60 4'-terc-Butil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-nitro-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-61)

ES-MS (m/z): 433 (M + H) $^+$.

Ejemplo 62

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-trimetilsilil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-62)

ES-MS (m/z): 404 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 63

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-trifluorometil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-63)

ES-MS (m/z): 400 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 64

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-trifluorometoxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-64)

15 ES-MS (m/z): 416 (M + H)⁺.

Ejemplo 65

4'-Bencil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-65)

20 ES-MS (m/z): 422 (M + H)⁺.

Ejemplo 66

25 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-fenoxi-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-66)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,37 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43-7,39 (2H, m), 7,16 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,8-7,5 (5H, m), 6,69 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

30 ES-MS (m/z): 424 (M + H)⁺.

Ejemplo 67

4'-Difenilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-67)

35 ES-MS (m/z): 499 (M + H)⁺.

Ejemplo 68

40 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-ureido-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-68)

ES-MS (m/z): 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 69

45 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-metoxicarbonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-69)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un subproducto en la síntesis del compuesto Ia-23, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,39 (1H, s ancho), 8,43 (1H, s), 8,11-7,97 (7H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,81 (1H, c, J = 1,6 Hz), 3,90 (3H, s).
ES-MS (m/z): 390 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos Ia-70 a Ia-76 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

55 Ejemplo 70

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-propionil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-70)

60 ES-MS (m/z): 388 (M + H)⁺.

Ejemplo 71

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-piperidinosulfonil-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-71)

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,46 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,90-7,79 (6H, m), 7,54 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,0 Hz), 3,02 (4H, m), 1,55 (4H, m), 1,43 (2H, m).

ES-MS (m/z): 479 (M + H) $^+$.

Ejemplo 72

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-sulfo-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-72)

ES-MS (m/z): 410 (M + H) $^+$.

Ejemplo 73

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(o-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-73)

ES-MS (m/z): 408 (M + H) $^+$.

Ejemplo 74

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(m-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-74)

ES-MS (m/z): 408 (M + H) $^+$.

Ejemplo 75

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-75)

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,46 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,77-7,68 (6H, m), 7,55-7,46 (3H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).

ES-MS (m/z): 408 (M + H) $^+$.

Ejemplo 76

3'-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-76)

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,46 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,85 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59-7,47 (8H, m), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).

ES-MS (m/z): 426 (M + H) $^+$.

Ejemplo 77

4"-Cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-77)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando el compuesto Ia-121 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4-clorofenilborónico en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,42 (1H, s ancho), 8,06 (1H, s ancho), 7,92-7,59 (9H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (1H, s ancho), 6,73 (1H, s ancho).

ES-MS (m/z): 444 (^{37}Cl M + H) $^+$, 442 (^{35}Cl M + H) $^+$

Los siguientes compuestos Ia-78 a Ia-90 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

Ejemplo 78

4"-Etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-78)

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,42 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,91-7,87 (2H, m), 7,77-7,72 (4H, m), 7,63-7,57 (3H, m), 7,31 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 2,68 (2H, c, J = 7,3 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz).

ES-MS (m/z): 436 (M + H) $^+$.

Ejemplo 79

4"-Etoxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-79)

5 ES-MS (m/z): 452 (M + H)⁺.

Ejemplo 80

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-propoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-80)

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,40 (1H, s ancho), 8,06 (1H, s ancho), 7,92-7,90 (2H, m), 7,77-7,58 (7H, m), 7,17 (1H, d ancho, J = 2,9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, d ancho, J = 2,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,77 (2H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz).
ES-MS (m/z): 466 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 81

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-isopropoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-81)

20 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,41 (1H, s ancho), 8,06 (1H, d ancho, J = 6,8 Hz), 7,92-7,90 (2H, m), 7,76-7,58 (7H, m), 7,17 (1H, d ancho, J = 2,9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, s ancho), 4,64 (1H, m), 1,32 (6H, d, J = 5,9 Hz).
ES-MS (m/z): 466 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 82

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-naftil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-82)

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,49 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,00-7,87 (7H, m), 7,61-7,48 (7H, m), 7,14 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,71 (1H, s).
ES-MS (m/z): 458 (M + H)⁺.

Ejemplo 83

35 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2-naftil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-83)

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,49 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,00-7,78 (10H, m), 7,55-7,51 (3H, m), 7,11 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 458 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 84

4'-Ciclohexil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-84)

45 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @80°C) δ: 8,37 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s ancho), 7,88 (1H, s), 7,71 (1H, s ancho), 7,55-7,44 (4H, m ancho), 7,26 (1H, s ancho), 7,10 (1H, s ancho), 6,70 (1H, s ancho), 2,59 (1H, ancho), 1,83-1,80 (4H, m ancho), 1,44-1,38 (4H, m ancho), 1,27-1,24 (2H, m ancho).
ES-MS (m/z): 414 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 85

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(trans-4-n-propilciclohexil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-85)

55 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @80°C) δ: 8,29 (1H, s), 7,98-7,96 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68-7,59 (3H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz), 2,54 (1H, m), 1,91-1,85 (2H, m), 1,51-1,08 (11H, m), 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz).
ES-MS (m/z): 456 (M + H)⁺.

Ejemplo 86

60 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3'-morfolino-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-86)

ES-MS (m/z): 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 87

Formiato de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-morfolino-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-87)

- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,30 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,91 (2H, m), 7,70 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9,1 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,78-3,77 (4H, t, J = 4,5 Hz), 3,21-3,19 (4H, t, J = 4,5 Hz).
ES-MS (m/z): 417 (M + H) $^+$.

10 Ejemplo 88

4'-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperazinil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-88)

- 15 RMN ^1H (500 MHz, CDCl $_3$) δ : 8,30 (1H, s ancho), 8,05 (1H, s ancho), 7,79 (1H, s ancho), 7,65 (1H, s ancho), 7,60-7,55 (3H, m ancho), 7,17 (1H, s ancho), 6,98 (2H, d ancho, J = 7,9 Hz), 6,60 (1H, s ancho), 3,60 (4H, s ancho), 3,19 (4H, s ancho), 1,51 (9H, s ancho).
ES-MS (m/z): 516 (M + H) $^+$.

Ejemplo 89

20

2-Trifluoroacetato de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-piperazinil)-3-bifenilcarboxamida

(Compuesto la-89)

- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,74 (1H, ancho), 8,28 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,92 (2H, m), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,44-3,42 (4H, m), 3,29-3,27 (4H, m).
ES-MS (m/z): 416 (M + H) $^+$.

30 Ejemplo 90

N-[[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2-morfolinoetil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-90)

- 35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,35 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,90 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,61-7,52 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 3,60 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,60 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,46 (4H, t, J = 4,9 Hz).
ES-MS (m/z): 445 (M + H) $^+$.

Ejemplo 91

40

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-91)

- 45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando la 2-bromopiridina asequible comercialmente en lugar del compuesto la-50 y utilizando el compuesto la-112 descrito a continuación en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico. ES-MS (m/z): 333 (M + H) $^+$.

Los siguientes compuestos la-92 a la-111 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

50

Ejemplo 92

3-(2-ciano-5-piridil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto la-92)

- 55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 9,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,26-8,22 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,86 (2H, s ancho), 7,56 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 358 (M + H) $^+$.

Ejemplo 93

60

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-trifluorometil-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto la-93)

ES-MS (m/z): 401 (M + H) $^+$.

Ejemplo 94

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-morfolino-3-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-94)

5 ES-MS (m/z): 418 (M + H)⁺.

Ejemplo 95

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-morfolino-4-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-95)

10 ES-MS (m/z): 418 (M + H)⁺.

Ejemplo 96

15 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-[2-(1-piperazinil)-5-piridil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-96)

ES-MS (m/z): 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 97

20 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(5-fenil-2-tienil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-97)

ES-MS (m/z): 414 (M + H)⁺.

Ejemplo 98

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(2-morfolino-5-pirimidinil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-98)

30 ES-MS (m/z): 419 (M + H)⁺.

Ejemplo 99

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3-quinolilo)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-99)

35 ES-MS (m/z): 383 (M + H)⁺.

Ejemplo 100

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(6-quinoxalinilo)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-100)

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, @100°C) δ: 8,95 (1H, s), 8,92 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,19-8,17 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,69 (1H, d ancho, J = 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 101

3-(5-Benzofurazanilo)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-101)

50 ES-MS (m/z): 372 (M-H)⁻.

Ejemplo 102

3-(3,4-Etilendioxifenilo)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-102)

55 ES-MS (m/z): 390 (M + H)⁺.

Ejemplo 103

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(4-metil-1-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-103)

60 ES-MS (m/z): 396 (M + H)⁺.

Ejemplo 104

3-(2-Etoxi-1-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-104)

ES-MS (m/z): 426 (M + H)⁺.

5 Ejemplo 105

3-(4-Fluoro-1-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-105)

ES-MS (m/z): 400 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 106

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(3-metoxi-2-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-106)

15 ES-MS (m/z): 412 (M + H)⁺.

Ejemplo 107

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(6-metoxi-2-naftil)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-107)

20 ES-MS (m/z): 412 (M + H)⁺.

Ejemplo 108

25 3-(6-Etoxi-2-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-108)

ES-MS (m/z): 426 (M + H)⁺.

Ejemplo 109

30 3-(6-Benciloxi-2-naftil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-109)

ES-MS (m/z): 488 (M + H)⁺.

35 Ejemplo 110

3-(9-Antrilo)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-110)

ES-MS (m/z): 432 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 111

3-(5-Acenaftenilo)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida (Compuesto Ia-111)

45 ES-MS (m/z): 408 (M + H)⁺.

Ejemplo 112

50 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)bencenocarboxamida (Compuesto Ia-112)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando éster de pinacol del ácido asequible comercialmente 3-carboxifenilborónico en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

55 ES-MS (m/z): 382 (M + H)⁺.

Ejemplo 113

60 4"-Etil-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-113)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 5 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 7,91 (1H, s), 7,76-7,74 (3H, m), 7,68-7,62 (5H, m), 7,38-7,31 (3H, m), 7,14 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 6,72 (1H, dd, $J = 3,4$ Hz, 1,5 Hz), 2,68 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
ES-MS (m/z): 454 (M + H) $^+$.

5 Ejemplo 114

4"-Etil-4-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-114)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-4-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 9 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,33 (1H, m), 8,14 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,72 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,63-7,61 (4H, m), 7,33-7,27 (3H, m), 7,06 (1H, d, $J = 3,4$ Hz), 6,68 (1H, dd, $J = 3,4$ Hz, 1,5 Hz), 2,69 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
ES-MS (m/z): 454 (M + H) $^+$.

Ejemplo 115

20 4"-Etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-115)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodo-4-metilbencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

30 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,00-7,98 (2H, s ancho), 7,87 (1H, s ancho), 7,70-7,61 (4H, m ancho), 7,43-7,31 (5H, m ancho), 7,09 (1H, s ancho), 6,69 (1H, s ancho), 2,68 (2H, c, $J = 7,3$ Hz), 2,34 (3H, s), 1,25 (3H, t, $J = 7,3$ Hz).
ES-MS (m/z): 450 (M + H) $^+$.

Ejemplo 116

4"-Etil-5-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-116)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-5-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 6 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

40 ES-MS (m/z): 454 (M + H) $^+$.

Ejemplo 117

6-(4-Bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida (Compuesto Ia-117)

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 6-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

50 ES-MS (m/z): 409 (M + H) $^+$.

Ejemplo 118

6-(4'-Etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida (Compuesto Ia-118)

55 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 6-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

60 ES-MS (m/z): 437 (M + H) $^+$.

Ejemplo 119

5-(4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida (Compuesto Ia-119)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando 5-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 8 en lugar del compuesto la-50 y utilizando asequible comercialmente ácido 4-bifenilborónico en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

5 ES-MS (m/z): 409 (M + H)⁺.

Ejemplo 120

5-(4'-Etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida (Compuesto la-120)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando 5-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 8 en lugar del compuesto la-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

15 ES-MS (m/z): 437 (M + H)⁺.

Ejemplo 121

4'Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-121)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto lb-1, utilizando ácido 4'-bromo-3-bifenilcarboxílico en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,31 (1H, s ancho), 8,34 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,01-7,97 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 412 (⁸¹Br M + H)⁺, 410 (⁷⁹Br M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-122 a la-165 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-50, utilizando el compuesto la-121 en lugar del compuesto la-50 y utilizando el ácido borónico o éster de pinacol de ácido borónico correspondientes asequibles comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

30

Ejemplo 122

35 2"-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-122)

ES-MS (m/z): 426 (M + H)⁺.

Ejemplo 123

40 2"-Cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-123)

ES-MS (m/z): 444 (³⁷Cl M + H)⁺, 442 (³⁵Cl M + H)⁺.

45 Ejemplo 124

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-124)

ES-MS (m/z): 422 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 125

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-metoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-125)

55 ES-MS (m/z): 438 (M + H)⁺.

Ejemplo 126

60 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-126)

ES-MS (m/z): 476 (M + H)⁺.

Ejemplo 127

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2"-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-127)

ES-MS (m/z): 492 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 128

2"-Ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-128)

ES-MS (m/z): 433 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 129

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1,1':4',1":2",1"-cuaterfenil)carboxamida (Compuesto Ia-129)

15 ES-MS (m/z): 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 130

3"-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-130)

20 ES-MS (m/z): 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 131

25 3"-Cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-131)

ES-MS (m/z): 444 (³⁷Cl M+H)⁺, 442 (³⁵Cl M+H)⁺.

Ejemplo 132

30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-132)

ES-MS (m/z): 422 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 133

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-metoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-133)

ES-MS (m/z): 438 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 134

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-134)

45 ES-MS (m/z): 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 135

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-135)

50 ES-MS (m/z): 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 136

55 3"-Ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-136)

ES-MS (m/z): 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 137

60 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1,1':4',1":3",1"-cuaterfenil)carboxamida (Compuesto Ia-137)

ES-MS (m/z): 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 138

4"-Fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-138)

5 ES-MS (m/z): 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 139

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-metil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-139)

10 ES-MS (m/z): 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 140

15 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-metoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-140)

ES-MS (m/z) : 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 141

20 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-141)

ES-MS (m/z) : 476 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 142

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-142)

30 ES-MS (m/z) : 492 (M+H)⁺.

Ejemplo 143

4"-Ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-143)

35 ES-MS (m/z) : 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 144

40 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(1,1':4',1" :4",1"'-cuaterfenil)carboxamida (Compuesto Ia-144)

ES-MS (m/z) : 484 (M+H)⁺.

Ejemplo 145

45 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-trimetilsilil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-145)

ES-MS (m/z): 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 146

50 4'-(1-Ciclohexenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-146)

ES-MS (m/z) : 412 (M+H)⁺.

55 Ejemplo 147

4'-(4,4-Dimetil-1-ciclohexenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-147)

60 ES-MS (m/z) : 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 148

4'-(4-terc-Butil-1-ciclohexenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto Ia-148)

ES-MS (m/z): 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 149

5 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2,2,6,6-tetrametil-3,6-dihidro-4-pirani)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-149)

ES-MS (m/z): 470 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 150

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-150)

ES-MS (m/z): 427 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 151

4'-(2-Furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-151)

20 ES-MS (m/z): 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 152

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(2-tienil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-152)

25 ES-MS (m/z) : 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 153

30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(3-tienil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-153)

ES-MS (m/z): 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 154

35 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-metil-4-pirazolil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-154)

ES-MS (m/z) : 412 (M+H)⁺.

40 Ejemplo 155

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(4-piridil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-155)

ES-MS (m/z): 409 (M+H)⁺.

45 Ejemplo 156

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4'-(1-metil-5-indolil)-3-bifenilcarboxamida (Compuesto la-156)

50 ES-MS (m/z): 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 157

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3"-hidroxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-157)

55 ES-MS (m/z): 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 158

60 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-(1-propil)-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto la-158)

ES-MS (m/z) : 450 (M+H)⁺.

Ejemplo 159

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-isopropil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-159)

ES-MS (m/z) : 450 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 160

4"-(1-Butil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-160)

ES-MS (m/z): 464 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 161

4"-terc-Butil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-161)

15 ES-MS (m/z): 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 162

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-hidroxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-162)

20

ES-MS (m/z): 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 163

25 4"-(N,N-Dimetilamino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-163)

ES-MS (m/z): 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 164

30

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-metanosulfonil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-164)

ES-MS (m/z): 486 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 165

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4"-sulfamoil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-165)

ES-MS (m/z) : 487 (M+H)⁺.

40

Ejemplo 166

5-Cloro-4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-166)

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-5-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 36 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

ES-MS (m/z) : 472 (³⁷Cl M+H)⁺, 470 (³⁵Cl M+H)⁺.

50

Ejemplo 167

4"-Etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-nitro-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-167)

55 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-nitrobencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 37 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

ES-MS (m/z) : 481 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 168

5-Acetilamino-4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-168)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 5-acetilamino-3-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 38 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

ES-MS (m/z): 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 169

4"-Etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometil-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-169)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometilbencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 39 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

ES-MS (m/z): 504 (M+H)⁺.

Ejemplo 170

4"-Etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometoxi-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-170)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometoxibencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 40 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico. ES-MS (m/z) : 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 171

5-Ciano-4"-etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-171)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-5-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 41 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

ES-MS (m/z): 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 172

4"-Etil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-pentafluorotio-3-(p-terfenil)carboxamida (Compuesto Ia-172)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 3-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-pentafluorotiobencenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 42 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico. ES-MS (m/z) : 562 (M+H)⁺.

Ejemplo 173

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-1)

Se añadieron 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (76 mg, 0,50 mmoles), HOAt (68 mg, 0,50 mmoles), HATU (190 mg, 0,50 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (97 µL, 0,56 mmoles) a una solución de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico (85 mg, 0,25 mmoles) asequible comercialmente en DMF (1 mL), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. A la solución de reacción se le añadieron 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (76 mg, 0,50 mmoles), HOAt (68 mg, 0,50 mmoles), HATU (190 mg, 0,50 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (97 µL, 0,56 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días más. Se añadió agua a la solución de reacción, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua, y se recristalizaron en metanol para obtener el compuesto del título (27 mg, 0,06 mmoles) (rendimiento: 24%).

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (1H, s ancho), 8,39 (1H, s), 8,20 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,06 (1H, s), 7,59-7,42 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 3,70 (4H, m), 1,67 (6H, m).

ES-MS (m/z): 473 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos Ib-2 a Ib-5 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1 utilizando los ácidos carboxílicos correspondientes asequibles comercialmente en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

Ejemplo 174

5-(3-Clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-2)

- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,42 (1H, ancho), 8,22 (1H, s), 8,16 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s), 7,59-7,51 (2H, m), 7,33 (1H, s ancho), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,71 (4H, ancho), 2,50 (6H, ancho).
ES-MS (m/z): 509 ($^{37}\text{Cl M} + \text{H}$) $^+$, 507 ($^{35}\text{Cl M} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 175

- 10 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-metilfenil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-3)

- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,40 (1H, ancho), 8,11 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,35-7,33 (3H, m), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,70 (4H, ancho), 2,38 (3H, s), 1,67 (6H, ancho).
15 ES-MS (m/z): 487 (M + H) $^+$.

Ejemplo 176

- 20 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-4)

- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,14 (1H, s ancho), 7,94 (1H, s ancho), 7,73 (1H, s ancho), 7,63 (1H, ancho), 7,21 (1H, s ancho), 7,06 (1H, d ancho, J = 8,5 Hz), 6,75 (1H, s ancho), 3,89 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,64 (4H, ancho), 1,64 (6H, ancho).
25 ES-MS (m/z): 533 (M + H) $^+$.

Ejemplo 177

- 30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-6-fenil-4-benzo[d]isoxazolcarboxamida (Compuesto Ib-5)

- RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 13,00 (1H, s ancho), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,30 (2H, m), 8,09 (1H, m), 7,62 (3H, m), 7,33 (1H, m), 6,82 (1H, m), 2,61 (3H, s).
35 ES-MS (m/z): 388 (M + H) $^+$.

- 35 Ejemplo 178

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-naftil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-6)

- 40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-(2-naftil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 13 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,74 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,35 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,06-7,94 (4H, m), 7,59-7,52 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 3,75 (4H, s ancho), 1,72 (6H, s ancho).
45 ES-MS (m/z): 523 (M + H) $^+$.

Ejemplo 179

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-7)

- 50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(4-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 35 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z): 487 (M + H) $^+$.

- 55 Los siguientes compuestos Ib-8 a Ib-25 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1 utilizando aminas asequibles comercialmente en lugar de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

Ejemplo 180

- 60 5-Fenil-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-8)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,42 (1H, s ancho), 8,20 (2H, d, J = 6,2 Hz), 8,00 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,64-7,63 (3H, m), 7,55 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,73 (4H, s ancho), 1,69 (6H, s ancho).
ES-MS (m/z): 483 (M + H) $^+$.

Ejemplo 181

N-[5-(2-Clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-9)

- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,45 (1H, s ancho), 8,21 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,67 (1H, m), 7,61 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,72 (4H, s ancho), 1,68 (6H, s ancho).
ES-MS (m/z): 519 (^{37}Cl M + H) $^+$, 517 (^{35}Cl M + H) $^+$.

10 Ejemplo 182

N-[5-(4-Clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-10)

ES-MS (m/z): 519 (^{37}Cl M + H) $^+$, 517 (^{35}Cl M + H) $^+$.

15 Ejemplo 183

N-[5-(4-Metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-11)

- 20 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,42 (1H, ancho), 8,20 (2H, s ancho), 7,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,86 (3H, s), 3,41 (4H, s ancho), 1,68 (6H, s ancho).
ES-MS (m/z): 513 (M + H) $^+$.

25 Ejemplo 184

N-[5-(4-Nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-12)

ES-MS (m/z): 528 (M + H) $^+$.

30 Ejemplo 185

N-(5-Bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-13)

- 35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,34 (1H, ancho), 8,17 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,52 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,45 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,40-7,31 (5H, m), 4,28 (2H, s), 3,33 (4H, s ancho), 1,67 (6H, s ancho).
ES-MS (m/z): 497 (M + H) $^+$.

Ejemplo 186

- 40 N-[5-(2-Metil-3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-14)

ES-MS (m/z): 487 (M + H) $^+$.

Ejemplo 187

- 45 N-[5-(2,5-Dimetil-3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-15)

- 50 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,31 (1H, ancho), 8,10 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,44 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,36 (1H, s), 3,61 (4H, s ancho), 2,50 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,58 (6H, s ancho).
ES-MS (m/z): 501 (M + H) $^+$.

Ejemplo 188

- 55 5-Fenil-2-piperidino-N-[5-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-16)

ES-MS (m/z): 489 (M + H) $^+$.

Ejemplo 189

- 60 N-[5-(3-Metil-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-17)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,44 (1H, ancho), 8,21 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,54 (2H, dd, J = 7,4 Hz, 6,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,72 (4H, s ancho), 2,59 (3H, s), 1,68 (6H, s ancho).

ancho).

ES-MS (m/z): 503 (M + H)⁺.

Ejemplo 190

N-[5-(5-Metil-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-18)

ES-MS (m/z): 503 (M + H)⁺.

Ejemplo 191

5-Fenil-2-piperidino-N-[5-(3-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-19)

RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,41 (1H, ancho), 8,34 (1H, s ancho), 8,20 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 2,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 1,1 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,4 Hz), 3,71 (4H, s ancho), 1,68 (6H, s ancho).

ES-MS (m/z): 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 192

N-[5-(5-Isoxazolil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-20)

ES-MS (m/z): 474 (M + H)⁺.

Ejemplo 193

N-[5-(1-Metil-3-pirazolilo)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-21)

RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,43 (1H, ancho), 8,21 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,54 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 1,7 Hz), 3,98 (3H, s), 3,72 (4H, s ancho), 1,68 (6H, s ancho).

ES-MS (m/z): 487 (M + H)⁺.

Ejemplo 194

N-[5-(2,4-Dimetil-5-tiazolilo)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-22)

ES-MS (m/z): 518 (M + H)⁺.

Ejemplo 195

N-[5-(3-Piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-23)

ES-MS (m/z): 484 (M + H)⁺.

Ejemplo 196

N-{5-[2-(2,3-Dihidrobenczo[1,4]dioxinilo)]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-24)

ES-MS (m/z): 541 (M + H)⁺.

Ejemplo 197

5-Fenil-2-piperidino-N-{5-[2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotienilo)]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-25)

ES-MS (m/z): 543 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos Ib-26 a Ib-29 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido carboxílico asequible comercialmente en lugar de ácido 2-piperidino-7-tiazolo-5-fenil piridinocarboxílico[4,5-b].

Ejemplo 198

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-26)

- 5 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,37 (1H, ancho), 8,08 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 4,5 Hz), 7,34 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,66 (4H, ancho), 2,05 (4H, s ancho).
ES-MS (m/z): 465 (M + H) $^+$.

10 Ejemplo 199

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidino-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-27)

- 15 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,39 (1H, ancho), 8,08 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,34 (1H, s ancho), 7,22 (1H, s ancho), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,71 (4H, s ancho), 1,67 (6H, s ancho).
ES-MS (m/z): 479 (M + H) $^+$.

Ejemplo 200

- 20 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-morfolino-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-28)

RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,40 (1H, ancho), 8,08 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,34 (1H, s ancho), 7,22 (1H, t, J = 4,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,77 (4H, s ancho), 3,71 (4H, s ancho).
ES-MS (m/z): 481 (M + H) $^+$.

- 25 Ejemplo 201

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)-5-(3-piridil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-29)

- 30 RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 9,22 (1H, s ancho), 8,58 (1H, d ancho, J = 3,4 Hz), 8,36 (1H, d ancho, J = 6,8 Hz), 8,16 (1H, s ancho), 7,90 (1H, s ancho), 7,46 (1H, m ancho), 7,14 (1H, d ancho, J = 1,5 Hz), 6,73 (1H, s ancho), 3,46 (4H, ancho), 1,96 (4H, ancho).
ES-MS (m/z): 460 (M + H) $^+$.

- 35 Ejemplo 202

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-tiomorfolinilo)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-30)

- 40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(4-tiomorfolinilo)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 14 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,49 (1H, ancho), 8,21 (2H, s ancho), 8,08 (1H, s), 7,56-7,53 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, s ancho), 6,82 (1H, s ancho), 4,03 (4H, s ancho), 2,79 (4H, s ancho).
ES-MS (m/z): 491 (M + H) $^+$.

- 45 Ejemplo 203

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-metil-4-piperazinil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-31)

- 50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(1-metil-4-piperazinil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 15 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
RMN H^1 (500 MHz, DMSO- d_6 , @100°C) δ : 8,23 (1H, ancho), 8,10-8,09 (2H, ancho), 7,92 (1H, ancho), 7,50-7,38 (3H, ancho), 7,17 (1H, ancho), 6,74 (1H, ancho), 3,70-3,61 (4H, ancho), 2,81-2,76 (4H, ancho), 2,28 (3H, s ancho).
ES-MS (m/z): 488 (M+H) $^+$.

Ejemplo 204

- 60 2-(4,4-Difluoropiperidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-32)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(4,4-difluoropiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 16 en lugar de

ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,51 (1H, ancho), 8,22 (2H, d, J = 6,2Hz), 8,08 (1H, s), 7,55 (2H, dd, J = 7,4 Hz, 6,2Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,34 (1H, s ancho), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,87 (4H, s ancho), 2,22-2,17 (4H, m).

5 ES-MS (m/z): 509 (M+H) $^+$.

Ejemplo 205

10 (dl)-N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-33)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido (dl)-2-(2-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 17 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

15 ES-MS (m/z): 487 (M+H) $^+$.

Ejemplo 206

20 (dl)-N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(3-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-34)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido (dl)-5-fenil-2-(3-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 18 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

25 ES-MS (m/z): 541 (M+H) $^+$.

Ejemplo 207

30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-35)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(4-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 19 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

35 ES-MS (m/z): 541 (M+H) $^+$.

Ejemplo 208

40 2-(4-Cianopiperidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-36)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(4-cianopiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 20 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,28-7,94 (4H, m), 7,46-7,36 (3H, m), 7,25-7,11 (1H, m), 6,83-6,73 (1H, m), 3,85 (2H, s ancho), 3,60 (2H, s ancho), 3,18 (1H, s ancho), 1,83-1,66 (4H, m).

ES-MS (m/z) : 498 (M+H) $^+$.

Ejemplo 209

50 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-morfolino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-37)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-morfolino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 21 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

55 ES-MS (m/z): 475 (M+H) $^+$.

Ejemplo 210

60 2-(1-Azetidinil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-38)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(1-azetidinil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 22 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

ES-MS (m/z) : 445 (M+H) $^+$.

Ejemplo 211

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(1-pirrolidinil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-39)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(1-pirrolidinil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 23 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z) : 459 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 212

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-40)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahydro-1-quinolil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 24 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z) : 521 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 213

2-Acetilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-41)

- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-acetilamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 25 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z) : 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 214

- 30 2-terc-Butoxicarboniloamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-42)

- 35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-terc-butoxicarboniloamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 26 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z) : 505 (M+H)⁺.

Ejemplo 215

- 40 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(N-metilnilino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-43)

- 45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(N-metilnilino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 27 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z) : 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 216

- 50 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-44)

- 55 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(4-hidroxipiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 28 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
ES-MS (m/z) : 489 (M+H)⁺.

Ejemplo 217

- 60 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-fenilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-45)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(4-fenilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

ES-MS (m/z): 549 (M+H)⁺.

Ejemplo 218

- 5 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-piperidinopiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-46)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-(4-piperidinopiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 30 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
 10 ES-MS (m/z) : 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 219

- 15 2-(2,2-Dimetilmorfolino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-47)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(2,2-dimetilmorfolino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
 20 ES-MS (m/z): 503 (M+H)⁺.

Ejemplo 220

- 25 (dl)-2-[2-(2-Azabicyclo[2,2,1]heptil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-48)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido (dl)-2-[2-(2-azabicyclo[2,2,1]heptil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 32 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
 30 ES-MS (m/z) : 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 221

- 35 2-[N-Metil-N-(3,3,3-trifluoro-1-propil)amino]-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-49)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-fenil-2-[N-metil-N-(3,3,3-trifluoro-1-propil)amino]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 33 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
 40 ES-MS (m/z): 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 222

- 45 2-(N,N-Dimetilamino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-50)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 2-(N,N-dimetilamino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado en el Ejemplo de Referencia 34 en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.
 50 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,44 (1H, s ancho), 8,21 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,08 (1H, s), 7,56-7,53 (2H, m), 7,47 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,27 (6H, s).
 ES-MS (m/z) : 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 223

- 55 2-Amino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-51)

El compuesto del título se sintetizó tratando el compuesto Ib-42 con ácido trifluoroacético.
 60 ES-MS (m/z): 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 224

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-1)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2 descrito más abajo, utilizando cloruro de 5-fenil-2-furancarboxilato asequible comercialmente en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilato.

5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,00 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,95 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,55 (1H, s ancho), 7,45 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 322 (M+H) $^+$.

Ejemplo 225

10 5-(2-Fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-2)

Se añadió cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilato asequible comercialmente (93 mg, 0,41 mmoles) a una solución de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (50 mg, 0,33 mmoles) asequible comercialmente en piridina (1,3 mL) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 hr y a continuación a 60°C durante 2 hr. Se añadió metanol a la solución de reacción. El disolvente se separó mediante destilación, y se añadió agua al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron sucesivamente con agua, metanol, y acetato de etilo, y a continuación se secaron para obtener el compuesto del título (77 mg, 0,23 mmoles) (rendimiento: 70%).

15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,26 (1H, s ancho), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,65 (1H, s ancho), 7,51 (1H, m), 7,43-7,39 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,09 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 340 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos Ic-3 a Ic-6 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2, utilizando el cloruro de ácido correspondiente asequible comercialmente en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilato.

Ejemplo 226

30 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-3)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,37 (1H, ancho), 8,06-8,02 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 7,3 Hz), 7,74-7,66 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,05 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,4 Hz).
ES-MS (m/z): 367 (M+H) $^+$.

Ejemplo 227

5-(3-Clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-4)

40 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,17 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s), 7,99 (1H, m), 7,60 (1H, s ancho), 7,54 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,49 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 358 (^{37}Cl M+H) $^+$, 356 (^{35}Cl M+H) $^+$.

Ejemplo 228

45 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-5)

50 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,49 (1H, s ancho), 8,82 (1H, s), 8,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,26 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,81 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 367 (M+H) $^+$.

Ejemplo 229

5-(4-Fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-6)

55 RMN ^1H (500 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOH}-d_4 + \text{DMSO}-d_6$, @45°C) δ : 7,80-7,78 (2H, ancho), 7,68 (1H, ancho), 7,28 (1H, ancho), 7,12-7,04 (3H, ancho), 6,79 (1H, ancho), 6,61 (1H, ancho).
ES-MS (m/z): 340 (M+H) $^+$.

Ejemplo 230

5-(4-Clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-7)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando ácido 5-(4-

clorofenil)furancarboxílico asequible comercialmente en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico, HBTU en lugar de HOAt, y HOBt en lugar de HOAt.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,39 (1H, s ancho), 8,07-8,06 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 358 (^{37}Cl M+H) $^+$, 356 (^{35}Cl M+H) $^+$.

Ejemplo 231

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-metoxifenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-8)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2 descrito más abajo, utilizando un cloruro de ácido preparado a partir de ácido 5-(4-metoxifenil)-2-furancarboxílico asequible comercialmente por medio de un método de rutina en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilo.

ES-MS (m/z): 352 (M+H) $^+$.

Ejemplo 232

5-(4-Aminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-9)

El compuesto del título se preparó reduciendo el compuesto Ic-11 descrito más abajo con polvo de zinc en ácido acético de acuerdo con un método de rutina.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,00 (1H, s ancho), 7,47 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, s ancho), 7,20 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,77 (1H, s ancho), 6,73 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 5,50 (2H, s ancho).

ES-MS (m/z): 337 (M+H) $^+$.

Ejemplo 233

5-(4-Acetilaminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-10)

El compuesto del título se preparó acetilando el compuesto Ic-9 con anhídrido acético de acuerdo con un método de rutina.

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10,07 (1H, s ancho), 7,91 (1H, s ancho), 7,67 (4H, s ancho), 7,19 (1H, s ancho), 7,13 (1H, s ancho), 6,97 (1H, s ancho), 6,70 (1H, s ancho), 2,05 (3H, s).

ES-MS (m/z): 379 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos Ic-11 a Ic-14 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2, utilizando el cloruro de ácido correspondiente asequible comercialmente en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxilo.

Ejemplo 234

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-11)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,50 (1H, s ancho), 8,36 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

ES-MS (m/z): 367 (M+H) $^+$.

Ejemplo 235

5-(4-Etoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-12)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,17 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,08-8,06 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,4 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,4 Hz).

ES-MS (m/z): 394 (M+H) $^+$.

Ejemplo 236

5-(2,4-Diclorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-13)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,15 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 392 (^{31}Cl M+H) $^+$, 390 (^{35}Cl M+H) $^+$.

Ejemplo 237

5-(2-Cloro-4-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-14)

- 5 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,64 (1H, ancho), 8,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, s), 7,68 (2H, s ancho), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 403 (^{37}Cl M+H) $^+$, 401 (^{35}Cl M+H) $^+$.

Ejemplo 238

- 10 5-(4-Amino-2-metilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-15)

El compuesto del título se preparó reduciendo el compuesto Ic-17 descrito más abajo con polvo de zinc en ácido acético de acuerdo con un método de rutina.

- 15 ES-MS (m/z): 351 (M+H) $^+$.

Ejemplo 239

- 20 5-(4-Acetilamino-2-metilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-16)

El compuesto del título se preparó acetilando el compuesto Ic-15 con anhídrido acético de acuerdo con un método de rutina.

- 25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,23 (1H, ancho), 10,09 (1H, s ancho), 8,06 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, s ancho), 7,58 (2H, s ancho), 7,28 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 393 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos Ic-17 a Ic-23 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ic-2, utilizando el cloruro de ácido correspondiente asequible comercialmente en lugar de cloruro de 5-(2-fluorofenil)-2-furancarboxamilo.

- 30 Ejemplo 240

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-metil-4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-17)

- 35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,50 (1H, ancho), 8,31 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,0 Hz), 2,67 (3H, s).
ES-MS (m/z): 381 (M+H) $^+$.

- 40 Ejemplo 241

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-18)

- 45 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,55 (1H, ancho), 8,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,0 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 1,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,0 Hz), 4,11 (3H, s).
ES-MS (m/z): 397 (M+H) $^+$.

Ejemplo 242

- 50 5-(2-Cloro-5-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-19)

- 55 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,60 (1H, ancho), 8,98 (1H, s ancho), 8,25 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, s ancho), 7,57 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 403 (^{37}Cl M+H) $^+$, 401 (^{35}Cl M+H) $^+$.

Ejemplo 243

- 60 5-(4-Cloro-3-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-20)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,41 (1H, ancho), 8,69 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,49 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,0 Hz).

ES-MS (m/z) : 403 (^{37}Cl M+H) $^{+}$, 401 (^{35}Cl M+H) $^{+}$.

Ejemplo 244

5 5-(3,5-Diclorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-21)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,14 (1H, s), 8,08 (1H, s ancho), 7,94-7,91 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,53 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 392 (^{37}Cl M+H) $^{+}$, 390 (^{35}Cl M+H) $^{+}$.

10

Ejemplo 245

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-5-fenil-3-furancarboxamida (Compuesto Ic-22)

15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,06 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,46 (3H, m), 7,35 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,67 (3H, s).

ES-MS (m/z) : 336 (M+H) $^{+}$.

Ejemplo 246

20

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-23)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,36 (1H, s ancho), 8,14 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s), 7,78 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,49 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,30 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

25 ES-MS (m/z): 338 (M + H) $^{+}$.

Ejemplo 247

5-(4-Cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-24)

30

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 5-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 4 en lugar de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodobencenocarboxamida y utilizando ácido 4-cianofenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

35 RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6 , @85°C) δ : 7,87 a 7,81 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).

ES-MS (m/z): 363 (M + H) $^{+}$.

40 Los siguientes compuestos Ic-25 y Ic-26 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1, utilizando el ácido carboxílico correspondiente asequible comercialmente en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridincarboxílico.

Ejemplo 248

45 N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fenil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepinocarboxamida (Compuesto Ic-25)

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,05 (1H, s ancho), 8,11 (1H, s), 7,60 (2H, m), 7,52 (3H, m), 7,26 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,77 (1H, m), 4,09 (2H, m), 3,20 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,65 (2H, m).

50 ES-MS (m/z): 390 (M + H) $^{+}$.

Ejemplo 249

3-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepinocarboxamida (Compuesto Ic-26)

55

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 11,15 (1H, s ancho), 8,15 (1H, s), 7,69 (2H, m), 7,43 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,7 Hz), 4,09 (2H, m), 3,20 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,67 (2H, m).

ES-MS (m/z): 408 (M + H) $^{+}$.

60

Ejemplo 250

4-(4-Bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-27)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 4-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 12 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando asequible comercialmente ácido 4-bifenilborónico en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

5 ES-MS (m/z): 414 (M + H)⁺.

Ejemplo 251

4-(4'-Etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-28)

10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-50, utilizando 4-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida preparada en el Ejemplo de Referencia 12 en lugar del compuesto Ia-50 y utilizando ácido 4'-etil-4-bifenilborónico asequible comercialmente en lugar de éster de pinacol de ácido 1-metil-5-indolborónico.

15 ES-MS (m/z): 442 (M + H)⁺.

Ejemplo 252

5-(4-Carboxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-29)

20 El compuesto del título se preparó hidrolizando el compuesto Ic-12 con una solución acuosa de hidróxido sódico de acuerdo con un método de rutina.

ES-MS (m/z): 364 (M-H)⁻.

25 [Ejemplo de Referencia 1]

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-yodo-bencenocarboxamida

30 Se añadió gradualmente cloruro de 4-yodobenzoilo (2,65 g, 9,95 mmoles) a una solución asequible comercialmente de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (1,00 g, 6,62 mmoles) en piridina (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 hr y después a 50°C durante la noche. La solución de reacción se concentró. Se añadieron al residuo agua y cloruro de metileno, y los cristales precipitados se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con agua y cloruro de metileno y después se secaron para obtener el compuesto del título (1,39 g, 3,65 mmoles) (rendimiento: 55%).

35 ES-MS (m/z): 382 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 2]

3-(5-Sulfamoil-2-tienil)benzoico

40 (1) Se añadieron complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (272 mg, 0,33 mmoles), ácido 3-metoxycarbonilfenilborónico (898 mg, 4,99 mmoles), y fosfato tripotásico (1,41 g, 6,64 mmoles) a una solución asequible comercialmente de 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (805 mg, 3,33 mmoles) en una mezcla de 1,4-dioxano (10 ml) y DMF (1 ml), seguido de agitación a 85°C durante la noche en una atmósfera de argón. La solución de reacción se concentró. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al residuo, seguido de extracción con cloruro de metileno y secado sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación, y se añadió metanol al residuo. El sólido precipitado se separó por filtración. El residuo obtenido mediante separación del disolvente mediante destilación se sometió a purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice para obtener éster metílico de ácido 3-(5-sulfamoil-2-tienil)benzoico (529 mg, 1,78 mmoles) (rendimiento: 53%).

50 ES-MS (m/z): 296 (M-H)⁻.

(2) El compuesto del título se preparó mediante hidrólisis de éster metílico de ácido 3-(5-sulfamoil-2-tienil)benzoico preparado anteriormente con una solución acuosa de hidróxido sódico de acuerdo con un método de rutina.

55 ES-MS (m/z): 282 (M-H)⁻.

[Ejemplo de referencia 3]

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodo-bencenocarboxamida

60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto descrito en el Ejemplo de Referencia 1, utilizando cloruro de 3-yodobenzoilo en lugar de cloruro de 4-yodobenzoilo.

ES-MS (m/z): 382 (M + H)⁺.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 4-8 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1 utilizando los ácidos carboxílicos correspondiente asequibles comercialmente en lugar del ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

5 [Ejemplo de referencia 4]

5-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida

ES-MS (m/z): 342 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 340 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

10

[Ejemplo de referencia 5]

3-Bromo-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

15 ES-MS (m/z): 354 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 352 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

[Ejemplo de referencia 6]

3-Bromo-5-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

20

ES-MS (m/z): 354 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 352 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

[Ejemplo de referencia 7]

25 5-Bromo-2-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 354 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 352 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

[Ejemplo de referencia 8]

30

5-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-piridinocarboxamida

ES-MS (m/z): 337 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 335 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

35 Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 9 a 12 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1 utilizando los ácidos carboxílicos correspondientes asequibles comercialmente en lugar de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

[Ejemplo de Referencia 9]

40

3-Bromo-4-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 354 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 352 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

45 [Ejemplo de referencia 10]

N-[5-(2-Furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-yodo-4-metilbencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 396 (M + H)⁺.

50

[Ejemplo de referencia 11]

6-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piridinocarboxamida

55 ES-MS (m/z): 337 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 335 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

[Ejemplo de referencia 12]

4-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida

60

ES-MS (m/z): 342 ($^{81}\text{Br M} + \text{H}$)⁺, 340 ($^{79}\text{Br M} + \text{H}$)⁺.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 13 a 15 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 16 descrito a continuación, utilizando las aminas correspondientes asequibles comercialmente en lugar

de hidrocloreuro de 4,4-difluoropiperidina.

[Ejemplo de referencia 13]

5 5-(2-naftil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]ácido piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 390 (M + H)⁺.

[Ejemplo de referencia 14]

10 Ácido 5-fenil-2-(4-tiomorfolinilo)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 358 (M + H)⁺.

15 [Ejemplo de referencia 15]

ácido 2-(1-metil-4-piperazinil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 355 (M + H)⁺.

20 [Ejemplo de referencia 16]

Acido 2-(4,4-difluoropiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

25 (1) Se añadieron hidrocloreuro de 4,4-difluoropiperidina (883 mg, 5,60 mmoles) asequible comercialmente y trietilamina (0,85 ml, 6,10 mmoles) a una solución de 1,1-tiocarbonildiimidazol (1,05 g, 5,89 mmoles) en THF (20 ml) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de argón. La solución de reacción se concentró. Se añadió amoníaco acuoso concentrado (30 ml) al residuo, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se

30 recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para obtener 4,4-difluoropiperidinotiocarboxamida (850 mg, 4,72 mmoles) en forma de polvo de color amarillo claro.

ES-MS (m/z): 181 (M + H)⁺.

(2) Se añadió cloroacetoniitrilo (0,32 ml, 5,06 mmoles) a una solución de 4,4-difluoropiperidinotiocarboxamida (839 mg, 4,66 mmoles) preparada anteriormente en metanol (15 ml), seguido de calentamiento durante la noche a reflujo. La solución de reacción se concentró, y el residuo se

35 disolvió en ácido acético (15 ml), añadiendo a continuación a esto 4-fenil-2,4-dioxobutirato de etilo asequible comercialmente (1,03 g, 4,68 mmoles) y acetato de sodio (573 mg, 6,99 mmoles). La mezcla se calentó durante 1,5 h a reflujo en una atmósfera de argón. La solución de reacción se concentró, y el residuo se

40 puso en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron para obtener éster etílico del ácido 2-(4,4-difluoropiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico (1,63 g, 4,04 mmoles) en forma de un polvo de color pardo.

ES-MS (m/z): 404 (M + H)⁺.

(3) Una solución acuosa de 4 moles/L de hidróxido de sodio (1,55 ml, 6,20 mmoles) y agua (1 ml) se añadieron a una solución del éster etílico del ácido 2-(4,4-difluoropiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico (500 mg, 1,24 mmoles) preparado anteriormente en 1,4-dioxano (5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 hr. La solución de reacción se concentró, y se añadió una

50 solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron. Los cristales brutos resultantes se sometieron a recristalización en ácido acético-agua para obtener el compuesto del título (442 mg, 1,18 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo.

ES-MS (m/z): 376 (M + H)⁺.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 17 a 24 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 16, utilizando las aminas correspondientes asequibles comercialmente en lugar de hidrocloreuro de 4,4-difluoropiperidina.

[Ejemplo de Referencia 17]

60 Ácido (dl)-2-(2-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 354 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 18]

Ácido (dl)-5-fenil-2-(3-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 408 (M+H)⁺.

5 [Ejemplo de Referencia 19]

Ácido 5-fenil-2-(4-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 408 (M+H)⁺.

10 [Ejemplo de Referencia 20]

Ácido 2-(4-cianopiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

15 ES-MS (m/z) : 365 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 21]

Ácido 2-morfolino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

20 ES-MS (m/z): 342 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 22]

25 Ácido 2-(1-azetidínil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z) : 312 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 23]

30 Ácido 5-fenil-2-(1-pirrolidínil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z): 326 (M+H)⁺.

35 [Ejemplo de Referencia 24]

Ácido 5-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z) : 388 (M+H)⁺.

40 [Ejemplo de Referencia 25]

Ácido 2-acetilamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

45 (1) El éster etílico de ácido 2-acetilamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico se obtuvo en forma de un subproducto en la etapa (1) del Ejemplo de Referencia 26 descrito a continuación.

ES-MS (m/z): 342 (M+H)⁺.

(2) El compuesto del título se obtuvo a partir de ácido 2-acetilamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado anteriormente de acuerdo con la etapa (3) del Ejemplo de Referencia 16.

50 ES-MS (m/z) : 314 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 26]

Ácido 2-terc-butoxicarboniloamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

55 (1) El éster etílico de ácido 2-amino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico se preparó a partir de tiourea asequible comercialmente de acuerdo con la etapa (2) de Ejemplo de Referencia 16,
ES-MS (m/z): 300 (M+H)⁺.

60 (2) El éster etílico de ácido 2-terc-butoxicarboniloamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico se preparó por medio butiroxicarbonilación del éster etílico de ácido 2-amino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado anteriormente, mediante un método de rutina.

ES-MS (m/z): 400 (M+H)⁺.

(3) El compuesto del título se preparó a partir del éster etílico de ácido 2-terc-butoxicarboniloamino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico preparado anteriormente de acuerdo con la etapa (3) del Ejemplo de

Referencia 16. ES-MS (m/z) : 372 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 27]

5 Ácido 5-fenil-2-(N-metilnilino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de N-metil-N'-feniltiourea asequible comercialmente de acuerdo con las etapas (2) y (3) del Ejemplo de Referencia 16.

ES-MS (m/z) : 362 (M+H)⁺.

10 Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 28 a 35 se sintetizaron de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 16, utilizando las aminas correspondientes asequibles comercialmente en lugar de hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina.

15 [Ejemplo de Referencia 28]

Ácido 2-(4-Hidroxipiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z) : 356 (M+H)⁺.

20 [Ejemplo de Referencia 29]

Ácido 5-fenil-2-(4-fenilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

25 ES-MS (m/z) : 416 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 30]

Ácido 5-fenil-2-(4-piperidinopiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

30 ES-MS (m/z) : 423 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 31]

35 Ácido 2-(2,2-dimetilmorfolino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z) : 370 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 32]

40 Ácido (dl)-2-[2-(2-azabicyclo[2,2,1]heptil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z) : 352 (M+H)⁺.

45 [Ejemplo de Referencia 33]

Ácido 5-fenil-2-[N-metil-N-(3,3,3-trifluoro-1-propil)amino]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

ES-MS (m/z) : 382 (M+H)⁺.

50 [Ejemplo de Referencia 34]

Ácido 2-(N,N-dimetilamino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

55 ES-MS (m/z) : 300 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 35]

Ácido 2-(4-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico

60 ES-MS (m/z) : 354 (M+H)⁺.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos de Referencia 36 a 42 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ib-1 utilizando los ácidos carboxílicos correspondientes asequibles comercialmente en lugar

de ácido 5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxílico.

[Ejemplo de Referencia 36]

5 3-Bromo-5-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 370(M+H)⁺, 368(M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 37]

10 3-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-nitrobencenocarboxamida

ES-MS (m/z) : 381(⁸¹Br M+H)⁺, 379(⁷⁹Br M+H)⁺.

15 [Ejemplo de Referencia 38]

5-Acetilamino-3-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 393 (⁸¹Br M+H)⁺, 391(⁷⁹Br M+H)⁺.

20 [Ejemplo de Referencia 39]

3-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometilbencenocarboxamida

25 ES-MS (m/z): 404 (⁸¹Br M+H)⁺, 402 (⁷⁹Br M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 40]

3-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-trifluorometoxibencenocarboxamida

30 ES-MS (m/z): 420 (⁸¹Br M+H)⁺, 418 (⁷⁹Br M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 41]

35 3-Bromo-5-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]bencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 361 (⁸¹Br M+H)⁺, 359 (⁷⁹Br M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 42]

40 3-Bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-pentafluorotiobencenocarboxamida

ES-MS (m/z): 462 (⁸¹Br M+H)⁺, 460 (⁷⁹Br M+H)⁺.

45 [Ejemplo de Formulación 1]

Se preparan comprimidos que tenían cada uno una composición que consistía en 10 mg del compuesto (Ia-50), 70 mg de lactosa, 15 mg de almidón, 4 mg de poli(alcohol vinílico), y 1 mg de estearato de magnesio (100 mg in total) por medio de un método de rutina.

50 [Ejemplo de Formulación 2]

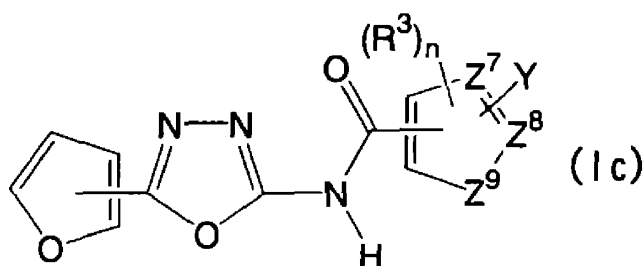
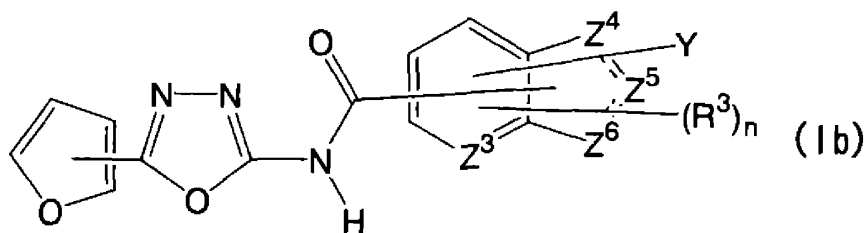
Se prepara un inyectable que tiene una composición que consiste en 70 mg del compuesto (Ib-1), 50 mg de aceite de soja purificado, 10 mg de lecitina de yema de huevo, y 25 mg de glicerina por medio de un método de rutina a través del ajuste del volumen total a 100 mL con agua destilada inyectables, envasado en un vial, y a continuación esterilización con calor.

Aplicabilidad Industrial

60 Un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de la presente invención tiene actividad inhibidora de STAT3, y se puede utilizar como agente contra el cáncer o similar para diversos cánceres.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida representado por la fórmula (Ib) o (Ic) :



[en donde los R^3 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^{11} (en donde R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido), $COOR^{12}$ (en donde R^{12} se define como antes en R^{11}), $C(=Q^1)NR^{13}R^{14}$ [en donde Q^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o NR^{15} (en donde R^{15} se define como antes en R^{11}); y R^{13} y R^{14} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido; o un grupo que se forma conectando entre sí R^{13} y R^{14} representa un grupo heterocíclico con contiene nitrógeno], OR^{16} (en donde R^{16} se define como antes en R^{11}), $OCOR^{17}$ (en donde R^{17} se define como antes en R^{11}), $S(O)_pR^{18}$ (en donde p representa un número entero de 0 a 3, y R^{18} se define como antes en R^{11}), $SO_2NR^{19}R^{20}$ (en donde R^{19} y R^{20} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $NR^{21}R^{22}$ [en donde R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^{23} (en donde R^{23} se define como antes en R^{11}), $COOR^{24}$ (en donde R^{24} se define como antes en R^{11}), o SO_2R^{25} (en donde R^{25} se define como antes en R^{11}); o un grupo que se forma conectando entre sí R^{21} y R^{22} representa un grupo heterocíclico con contiene nitrógeno], $N(R^{26})C(=Q^2)NR^{27}R^{28}$ [en donde, Q^2 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, o NR^{29} (en donde R^{29} se define como antes en R^{11}), NCN , $CHNO_2$, o $C(CN)_2$; R^{26} se define como antes en R^{11} ; y R^{27} y R^{28} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente], $N(R^{30})SO_2NR^{31}R^{32}$ (en donde R^{30} se define como antes en R^{11} ; y R^{31} y R^{32} son iguales o diferentes y se definen como antes en R^{13} y R^{14} , respectivamente), $SiR^{33}R^{34}R^{35}$ (en donde R^{33} , R^{34} , y R^{35} son iguales o diferentes y cada uno se define como antes en R^{11}), un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, o un grupo pentahalogenotio; Z^3 , Z^5 , Z^7 , y Z^8 son iguales o diferentes y cada uno representa $-CH=$ o $-N=$; uno de Z^4 y Z^6 representa $-O-$ o $-S-$, y el otro representa $-CH=$ o $-N=$;

Z^9 representa -O-, -S-, o -N(R⁴)- [en donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo sustituido o no sustituido o puede formar un anillo junto con un átomo de carbono adyacente a través de -(CH₂)_r- (en donde r representa un número entero de 3 a 6)];

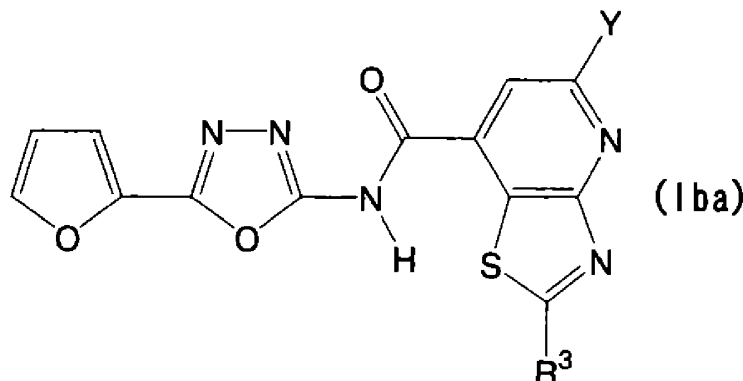
n representa un número entero de 0 a 2];

Y representa un grupo arilo, heterocíclico aromático, o dioxaborolanilo que puede tener de uno a tres sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo sustituidos o no sustituidos, grupos cicloalquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos heterocíclicos alicíclicos sustituidos o no sustituidos, grupos alquilo heterocíclicos alicíclicos sustituidos o no sustituidos, COR⁴¹ (en donde R⁴¹ se define como antes en R¹¹), COOR⁴² (en donde R⁴² se define como antes en R¹¹), C(=Q³)NR⁴³R⁴⁴ (en donde Q³ se define como antes en Q¹; y R⁴³ y R⁴⁴ son iguales o diferentes y se definen como antes en R¹³ y R¹⁴, respectivamente), O⁴⁵ (en donde R⁴⁵ se define como antes en R¹¹), OCOR⁴⁶ (en donde R⁴⁶ se define como antes en R¹¹), S(O)qR⁴⁷ (en donde q representa un número entero de 0 a 3; y R⁴⁷ se define como antes en R¹¹), SO₂NR⁴⁸R⁴⁹ (en donde R⁴⁸ y R⁴⁹ son iguales o diferentes y se definen como antes en R¹³ y R¹⁴, respectivamente), NR⁵⁰R⁵¹ (en donde R⁵⁰ y R⁵¹ son iguales o diferentes y se definen como antes en R²¹ y R²², respectivamente), N(R⁵²)C(=Q⁴)NR⁵³R⁵⁴ (en donde Q⁴ se define como antes en Q²; R⁵² se define como antes en R¹¹; y R⁵³ y R⁵⁴ son iguales o diferentes y se definen como antes en R¹³ y R¹⁴, respectivamente), N(R⁵⁵)SO₂NR⁵⁶R⁵⁷ (en donde R⁵⁵ se define como antes en R¹¹; y R⁵⁶ y R⁵⁷ son iguales o diferentes y se definen como antes en R¹³ y R¹⁴, respectivamente), SiR⁵⁸R⁵⁹R⁶⁰ (en donde R⁵⁸, R⁵⁹ y R⁶⁰ son iguales o diferentes y se definen cada uno como antes en R¹¹), grupos nitro, grupos ciano, átomos de halógeno;

en donde los sustituyentes para el grupo alquilo, el grupo alquenilo, el grupo alquinilo, el grupo cicloalquilo, el grupo heterocíclico alicíclico, el grupo alquilo heterocíclico alicíclico, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo heterocíclico aromático, el grupo alquilo heterocíclico aromático, y el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno se seleccionan entre un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico alicíclico, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquilo heterocíclico aromático, OR^a, NR^bR^c, S(O)tR^d (en donde t representa 0, 1, o 2), COR^e, COOR^f, OCOR^g, CONR^hRⁱ, NR^jCOR^k, NR^lCOOR^m, NRⁿSO₂R^o, C(=NR^p)NR^qR^r, NR^sSO₂NR^tR^u, SO₂NR^vR^w, un grupo nitro, un grupo ciano, un átomo de halógeno, un grupo oxo, y un grupo tioxo (R^a a R^w son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico alicíclico, un grupo alquilo heterocíclico alicíclico, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un heterocíclico aromático grupo, un grupo alquilo heterocíclico aromático, o similares, y R^b y R^c, R^h y Rⁱ, R^q y R^r, R^t y R^u y R^v y R^w pueden ser unidos entre sí para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno); y en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocíclico alicíclico, alquilo alicíclico heterocíclico, arilo, aralquilo, heterocíclico aromático, alquilo heterocíclico aromático, y los grupos heterocíclicos como sustituyentes pueden tener además un sustituyente como se define anteriormente que contiene nitrógeno; con la condición de que se excluye 3-(2-clorofenil)-N-[5-(2-furanil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-metil-4-isoxazolcarboxamida;

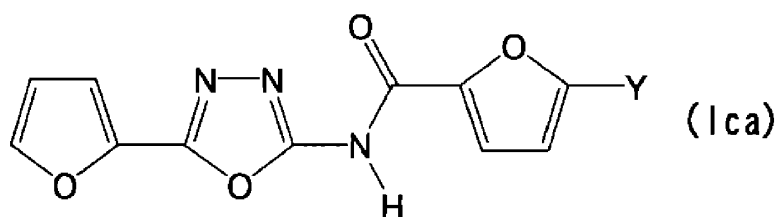
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ib) en donde Z³ y Z⁶ representan -N=, Z⁵ representa -CH=, y Z⁴ representa -S- está representado por la siguiente fórmula (Iba):



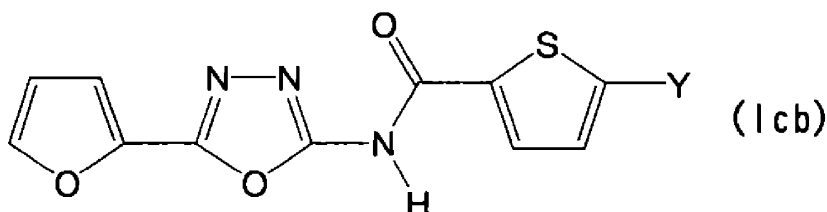
(en donde R³ e Y se definen como antes).

3. El compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ic) en donde Z⁷ y Z⁸ representan -CH=, y Z⁹ representa -O- está representado por la siguiente fórmula (Ica):



(en donde Y se define como antes).

- 4, El compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto representado por la fórmula (Ic) en donde Z^7 y Z^8 representan $-CH=$, y Z^9 representa $-S-$ está representado por la siguiente fórmula (Icb):



(en donde Y se define como antes).

5. El compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, siendo el compuesto uno cualquiera de los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-1)
 5-(3-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-2)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-metilfenil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-3)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-4)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-6-fenil-4-benzo[d]isoxazolcarboxamida (Compuesto Ib-5)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-naftil)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-6)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-7)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-26)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidino-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-27)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-morfolino-5-(2-tienil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-28)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)-5-(3-piridil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-29)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-tiomorfolinilo)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-30)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-metil-4-piperazinil)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-31)
 2-(4,4-difluoropiperidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-32)
 (DI)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-metilpiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-33)
 (DI)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(3-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-34)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-trifluorometilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-35)
 2-(4-cianopiperidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-36)
 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-morfolino-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-37)

- 2-(1-azetidino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-38)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(1-pirrolidinil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-39)
- 5 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolil)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-40)
- 2-acetilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-41)
- 10 2-terc-butoxicarbonilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-42)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(N-metilanilino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-43)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-44)
- 15 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-fenilpiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-45)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-(4-piperidinopiperidino)-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-46)
- 20 2-(2,2-dimetilmorfolino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-47)
- (dl)-2-[2-(2-azabicyclo[2,2,1]heptil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-48)
- 2-[N-metil-N-(3,3,3-trifluoro-1-propil)amino]-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-49)
- 25 2-(N,N-dimetilamino)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-50)
- 2-amino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-51)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-1)
- 5-(2-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-2)
- 30 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-3)
- 5-(3-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-4)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(3-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-5)
- 5-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-6)
- 5-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-7)
- 35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-metoxifenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-8)
- 5-(4-aminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-9)
- 5-(4-acetilaminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-10)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-11)
- 5-(4-etoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-12)
- 40 5-(2,4-diclorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-13)
- 5-(2-cloro-4-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-14)
- 5-(4-amino-2-metilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-15)
- 5-(4-acetilamino-2-metilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-16)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-metil-4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-17)
- 45 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-(2-metoxi-4-nitrofenil)-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-18)
- 5-(2-cloro-5-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-19)
- 5-(4-cloro-3-nitrofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-20)
- 5-(3,5-diclorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-21)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-metil-5-fenil-3-furancarboxamida (Compuesto Ic-22)
- 50 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-23)
- 5-(4-cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-24)
- N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-fenil-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepinocarboxamida (Compuesto Ic-25)
- 3-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]azepinocarboxamida (Compuesto Ic-26)
- 55 4-(4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-27)
- 4-(4'-etil-4-bifenilil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-tiofenocarboxamida (Compuesto Ic-28)
- 5-(4-carboxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-furancarboxamida (Compuesto Ic-29).
- 60

6. Un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida que es uno de los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5-fenil-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-8)

- 5 N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-9)
N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-10)
N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-11)
N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-12)
- 10 N-(5-benzil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-13)
N-[5-(2-metil-3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-14)
N-[5-(2,5-dimetil-3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-15)
5-fenil-2-piperidino-N-[5-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-16)
- 15 N-[5-(3-metil-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-17)
N-[5-(5-metil-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-18)
5-fenil-2-piperidino-N-[5-(3-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-19)
- 20 N-[5-(5-isoxazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-20)
N-[5-(1-metil-3-pirazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-21)
N-[5-(2,4-dimetil-5-tiazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-22)
- 25 N-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-23)
N-[5-[2-(2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxinil)]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-5-fenil-2-piperidino-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-24)
- 30 5-fenil-2-piperidino-N-[5-[2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzotienil)]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-tiazolo[4,5-b]piridinocarboxamida (Compuesto Ib-25).
- 35 7. Un medicamento que comprende un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un agente contra el cáncer que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 9. Un inhibidor de STAT3 que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.
- 45 10. El compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer.
11. El uso de un compuesto de 1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente contra el cáncer.