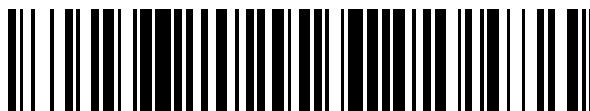


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 575**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2009 PCT/JP2009/003235**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2010 WO10004761**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2009 E 09794208 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2325181**

54 Título: **Inhibidor de STAT3 que contiene un derivado de quinolincarboxamida como ingrediente activo**

30 Prioridad:
10.07.2008 JP 2008180433

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:
**GENERAL INCORPORATED ASSOCIATION
PHARMA VALLEY PROJECT SUPPORTING
ORGANIZATION (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; YOKOTAGAWA, TAKANE;
TAKAHASHI, OSAMU; AKIYAMA, YASUTO;
ASHIZAWA, TADASHI y
OKAWARA, TADASHI**

74 Agente/Representante:
UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 622 575 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

Inhibidor de STAT3 que contiene un derivado de quinolincarboxamida como ingrediente activo5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un inhibidor de STAT3 que contiene un derivado de quinolincarboxamida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y a un nuevo derivado de quinolincarboxamida.

10

Técnica anterior

STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), un regulador transcripcional, 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, se activa la quinasa JAK (proteína de tirosina quinasa Janus) para fosforilar la tirosina en STAT (véanse, p.ej., los documentos No Relacionados con Patentes 1 y 2). Además, tras la unión de los factores de crecimiento a sus receptores, la tirosina quinasa poseída por los receptores del factor de crecimiento fosforila por sí misma STAT (véase, p.ej., el Documento No Relacionado con Patentes 3). El STAT fosforilado es activado por dimerización a través de su dominio de homología con Src tipo 2 (SH2). El STAT activado se mueve hacia el núcleo donde reconoce específicamente y se une a secuencias de ADN concretas en las regiones promotoras de genes para inducir las transcripciones de muchos genes. Específicamente, STAT es un mediador esencial para las vías de transducción de señales desde la superficie celular hasta el núcleo y está profundamente implicado en el crecimiento o diferenciación celulares, etc.

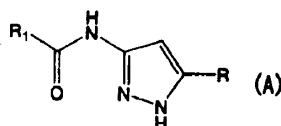
25 Para STAT, se conocen 6 miembros diferentes (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5 y STAT6) y algunas isoformas (STAT1 α , STAT1 β , STAT3 α y STAT3 β).

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

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

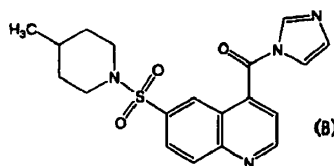
45 Por ejemplo, se conocen el 6-nitrobenzo[b]tiofeno-1,1-dióxido (véase, p.ej., el Documento No Relacionado con Patentes 12) y un oligopéptido fosforilado (véase, p.ej., el Documento No Relacionado con Patentes 13) como compuestos que inhiben STAT3.

50 Un derivado de 3-aminopirazol representado por la siguiente fórmula (A):



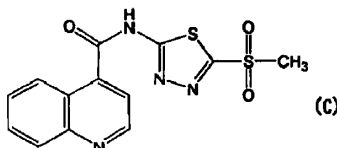
(en donde R representa un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, o similar, y R₁ representa un grupo alquilo, un grupo heterocíclico, un grupo arilo o similar) se conoce como un fármaco terapéutico contra el cáncer y los trastornos proliferativos celulares (véase, p.ej., el Documento de Patente 1). Los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo así como grupos heterocíclicos aromáticos tales como piridilo y quinolilo.

Por otra parte, se sabe que un derivado de quinolina representado, por ejemplo, por la siguiente fórmula (B):



tiene actividad inhibidora de caspasa (véase, p.ej., el Documento de Patente 2).

- 5 Además, se sabe que un derivado de (tiadiazolil)quinolinocarboxamida representado, por ejemplo, por la siguiente fórmula (C):



10 tiene un efecto antimicrobiano o antifúngico (véase, p.ej., el Documento No Relacionado con Patentes 14).

El documento WO 2007/086799 A1 se refiere a derivados de quinolina, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades o trastornos del sistema nervioso central y periférico.

- 15 El documento JP 2003 514804 A se refiere a triazoles como inhibidores de la farnesil transferasa.

El documento WO 2006 094237 A2 se refiere a compuestos de acridina y quinolina como moduladores de sirtuina y métodos de uso de los mismos.

- 20 El documento WO 2006 051704 A1 se refiere a un compuesto de imina que tiene actividad agonística contra un receptor cannabinoide y es útil como agente terapéutico o preventivo para dolores y enfermedades autoinmunitarias.

25 El documento JP 2004 529145 A se refiere a derivados de quinolina, a un procedimiento para preparar tales compuestos, a una composición farmacéutica que comprende tales compuestos y al uso de tales compuestos en medicina.

El documento WO 2008/044667 A1 se refiere a un inhibidor de la activación de STAT3/5,

30 **Documento de la técnica anterior**

Documentos de Patente

Documento de Patente 1: JP-A-2003-507329

Documento de Patente 2: Publicación Internacional Núm. WO2004/078731

35 **Documentos No Relacionados con Patentes**

Documento No Relacionado con Patentes 1: Trends in Genetics, 1995, 11, 69-74

Documento No Relacionado con Patentes 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1998, 95, 5568-5572

- 40 Documento No Relacionado con Patentes 3: Science, 1994, 264, 1415-1421

Documento No Relacionado con Patentes 4: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 4806-4810

Documento No Relacionado con Patentes 5: Cancer Res., 1999, 59, 5059-5063

Documento No Relacionado con Patentes 6: Leuk. Lymphoma, 1997, 28, 83-88

Documento No Relacionado con Patentes 7: J. Immunol., 1997, 159, 5206-5210

- 45 Documento No Relacionado con Patentes 8: Science, 1995, 269, 81-83

Documento No Relacionado con Patentes 9: Mol. Cell. Biol., 1998, 18, 2545-2552

Documento No Relacionado con Patentes 10: Science, 1995, 269, 79-81

Documento No Relacionado con Patentes 11: J. Clin. Invest. 1998, 102, 1385-1392

Documento No Relacionado con Patentes 12: Chemistry & Biology, 2006, 13, 1235-1242

- 50 Documento No Relacionado con Patentes 13: J. Med. Chem., 2005, 48, 6661-6670

Documento No Relacionado con Patentes 14: Med. Chem. Res., 2005, 14, 260-273

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

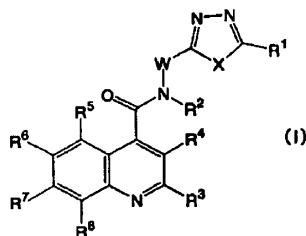
Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor de STAT3 que contenga un derivado de quinolinocarboxamida o una de sus sales farmacológicamente aceptables como ingrediente activo. También es un objeto de la presente invención proporcionar un agente anticanceroso que contenga el inhibidor de STAT3 como ingrediente activo, y un nuevo derivado de quinolinocarboxamida.

Medios para resolver los problemas

Como se describió anteriormente, se observa la activación constitutiva y la expresión en exceso de STAT3 en muchas células cancerosas, y se cree que el crecimiento o invasión de estas células cancerosas depende de STAT3. Por lo tanto, los autores de la presente invención han buscado un compuesto que inhiba STAT3 y consecuentemente han completado la presente invención encontrando que un derivado de quinolinocarboxamida representado como compuesto (I) tiene actividad inhibidora de STAT3,

Específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) Un inhibidor de STAT3 que contiene como ingrediente activo un derivado de quinolinocarboxamida representado por la fórmula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables para su uso en un método de tratamiento del cáncer:



en donde

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ 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 alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR⁹ (en donde R⁹ 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 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), COOR¹⁰ (en donde R¹⁰ se define como anteriormente en R⁹), C(=Q¹)NR¹¹R¹² [en donde Q¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR¹³ (en donde R¹³ se define como anteriormente en R⁹), y R¹¹ y R¹² 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 alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo 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), OR¹⁴ (en donde R¹⁴ se define como anteriormente en R⁹), OCOR¹⁵ (en donde R¹⁵ se define como anteriormente en R⁹), S(O)_mR¹⁶ (en donde m representa 0, 1 ó 2 y R¹⁶ se define como anteriormente en R⁹), SO₂NR¹⁷R¹⁸ (en donde R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), NR¹⁹R²⁰ [en donde R¹⁹ y R²⁰ 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 alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR²¹ (en donde R²¹ se define como anteriormente en R⁹), COOR²² (en donde R²² se define como anteriormente en R⁹), o SO₂R²³ (en donde R²³ se define como anteriormente en R⁹), o un grupo que se forma conectando R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], N(R²⁴)C(=Q²)NR²⁵R²⁶ [en donde Q² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR²⁷ (en donde R²⁷ se define como anteriormente en R⁹), NCN, CHNO₂, o C(CN)₂, R²⁴ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁵ y R²⁶ son iguales o diferentes y

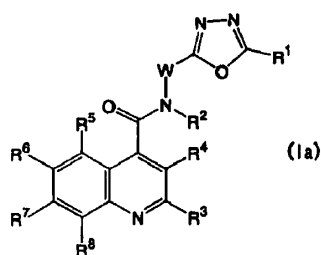
se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente], N(R²⁸)SO₂NR²⁹R³⁰ (en donde R²⁸ se define como anteriormente en R⁹ y R²⁹ y R³⁰ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), SiR³¹R³²R³³ (en donde R³¹, R³², y R³³ son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R⁹), un grupo nitro, un grupo ciano o un átomo de halógeno, en donde dos grupos adyacentes cualesquiera de R³ a R⁸ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo hidrocarbonado alicíclico sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico alicíclico, un anillo hidrocarbonado aromático o un anillo heterocíclico aromático;

W representa un enlace sencillo y

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR³⁴ (en donde R³⁴ se define como anteriormente en R⁹).

Además, la presente invención se refiere a:

(2) Un inhibidor de STAT3 para su uso en un método de tratamiento del cáncer, en donde X es un átomo de oxígeno, conteniendo el inhibidor de STAT3 como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida representado por la siguiente fórmula (1a) o una de sus sales farmacológicamente aceptables:



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, se definen como anteriormente;

y W representa un enlace sencillo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido;

(3) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (2), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde W es un enlace sencillo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(4) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (3), que contiene como ingrediente activo un derivado de quinolincarboxamida en donde R¹ y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo estirilo, o un grupo alcoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(5) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (4) que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde el grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo naftilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(6) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (4), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde el grupo heterocíclico aromático es un grupo furilo o un grupo tienilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(7) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con cualquiera de los apartados (4) a (6), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R¹ es un grupo furilo, y R³ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo naftilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, o un grupo estirilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

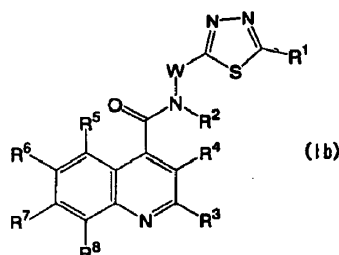
(8) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (7), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo metoxi, o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(9) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con los apartados (4) o (5), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R¹ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y R³ es un grupo fenilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(10) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con (9), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R⁶ es un átomo de cloro o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(11) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con cualquiera de los apartados (2) a (10), que contiene como ingrediente activo un derivado de quinolincarboxamida en donde R² es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(12) un inhibidor de STAT3 para su uso en un método de tratamiento del cáncer, en donde X es un átomo de azufre, conteniendo el inhibidor de STAT3 como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida representado por la siguiente fórmula (1b) o una de sus sales farmacológicamente aceptables:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se definen como anteriormente y W representa un enlace sencillo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido;

(13) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (12), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde W es un enlace sencillo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(14) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (13), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R^1 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(15) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con el apartado (14), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R^1 es un grupo piridilo, y R^3 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, o un grupo piridilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables; y

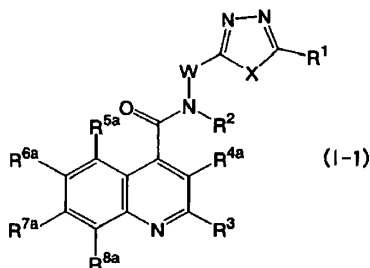
(16) el inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con cualquiera de los apartados (12) a (15), que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

Además, se describe:

(17) un agente anticanceroso que contiene un inhibidor de STAT3 de acuerdo con cualquiera de los apartados (1) a (16) como ingrediente activo.

Además, la presente invención se refiere a:

(18) un derivado de quinolincarboxamida representado por la fórmula (I-1) o una de sus sales farmacológicamente aceptables:

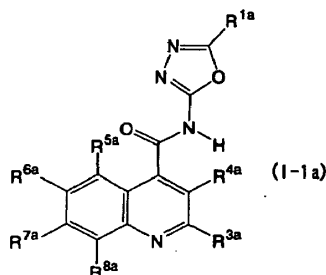


en donde

R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} y R^{8a} , 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 alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquínilo 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^9 (en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquínilo 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), $COOR^{10}$ (en donde R^{10} se define como anteriormente en R^9), $C(=Q^1)NR^{11}R^{12}$ [en donde Q^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR^{13} (en donde R^{13} se define como anteriormente en R^9), y R^{11} y R^{12} 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 alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquínilo 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, o un grupo que está formado conectando R^{11} y R^{12} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], OR^{14} (en donde R^{14} se define como

anteriormente en R⁹), OCOR¹⁵ (en donde R¹⁵ se define como anteriormente en R⁹), S(O)mR¹⁶ (en donde m representa 0, 1 ó 2 y R¹⁶ se define como anteriormente en R⁹), SO₂NR¹⁷R¹⁸ (en donde R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), NR¹⁹R²⁰ [en donde R¹⁹ y R²⁰ 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 alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquino 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR²¹ (en donde R²¹ se define como anteriormente en R⁹), COOR²² (en donde R²² se define como anteriormente en R⁹), SO₂R²³ (en donde R²³ se define como anteriormente en R⁹), o un grupo que se forma conectando R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], N(R²⁴)C(=Q²)NR²⁵R²⁶ [en donde Q² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR²⁷ (en donde R²⁷ se define como anteriormente en R⁹), NCN, CHNO₂, o C(CN)₂, R²⁴ se define como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente], N(R²⁸)SO₂NR²⁹R³⁰ (en donde R²⁸ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁹ y R³⁰ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), SiR³¹R³²R³³ (en donde R³¹, R³², y R³³ son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R⁹), un grupo nitro, un grupo ciano o un átomo de halógeno, en donde al menos un grupo de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, y R^{8a} representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno; W representa un enlace sencillo; y X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR³⁴ (en donde R³⁴ se define como anteriormente en R⁹);

(19) el derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con el apartado (18) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, en donde el compuesto representado por la fórmula (I-1) en donde X es un átomo de oxígeno, R² es un átomo de hidrógeno está representado por la siguiente fórmula (I-1a):



en donde R^{1a} y R^{3a} son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, y R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, y R^{8a} se definen como anteriormente;

(20) el derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con el apartado (19), en donde en R^{1a} y R^{3a}, el grupo arilo es un grupo fenilo, y el grupo heterocíclico aromático es un grupo furilo o un grupo tienilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(21) el derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con los apartados (19) o (20), en donde R^{1a} es un grupo furilo, y R^{3a} es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo, o un grupo tienilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

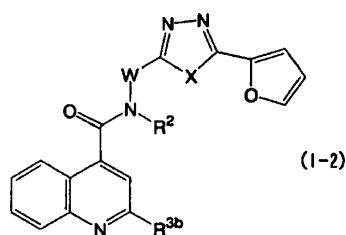
(22) el derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (19) a (21), en donde al menos un grupo de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, y R^{8a} es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo metoxi, o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables;

(23) el derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con los apartados (19) o (20), en donde R^{1a} es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y R^{3a} es un grupo fenilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables; y

(24) el derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con cualquiera de los apartados (19), (20) y (23), en donde R^{6a} es un átomo de cloro o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

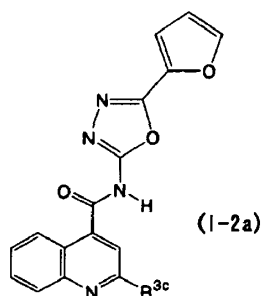
Además, la presente invención se refiere a:

(25) un derivado de quinolinocarboxamida representado por la fórmula (I-2) o una de sus sales farmacológicamente aceptables:



en donde R^{3b} 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 distinto de un grupo fenilo, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido distinto de 2-tienilo, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR⁹ (en donde R⁹ 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), COOR¹⁰ (en donde R¹⁰ se define como anteriormente en R⁹), C(=Q¹)NR¹¹R¹² [en donde Q¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR¹³ (en donde R¹³ se define como anteriormente en R⁹), y R¹¹ y R¹² 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 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 está formado por R¹¹ y R¹² representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], OR¹⁴ (en donde R¹⁴ se define como anteriormente en R⁹), OCOR¹⁵ (en donde R¹⁵ se define como anteriormente en R⁹), S(O)_mR¹⁶ (en donde m representa 0, 1 ó 2 y R¹⁶ se define como anteriormente en R⁹), SO₂NR¹⁷R¹⁸ (en donde R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), NR¹⁹R²⁰ [en donde R¹⁹ y R²⁰ 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 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, COR²¹ (en donde R²¹ se define como anteriormente en R⁹), COOR²² (en donde R²² se define como anteriormente en R⁹), SO₂R²³ (en donde R²³ se define como anteriormente en R⁹), o un grupo que se forma conectando R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], N(R²⁴)C(=Q²)NR²⁵R²⁶ [en donde Q² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR²⁷ (en donde R²⁷ se define como anteriormente en R⁹), NCN, CHNO₂, o C(CN)₂, R²⁴ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁵ y R²⁶ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente], N(R²⁸)SO₂NR²⁹R³⁰ (en donde R²⁸ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁹ y R³⁰ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), SiR³¹R³²R³³ (en donde R³¹, R³², y R³³ son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R⁹), un grupo nitro, un grupo ciano o un átomo de halógeno; y R², W y X se definen como en el apartado (18) anterior; y

(26) el derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con el apartado (25) o una de sus sales farmacológicamente aceptables, en donde el compuesto representado por la fórmula (I-2) en donde X es un átomo de oxígeno, y R² es un átomo de hidrógeno está representado por la siguiente fórmula (I-2a):



en donde R^{3c} representa un grupo fenilo sustituido, un grupo naftilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo

sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido, un grupo estirilo o un grupo alcoxi.

Efectos de la invención

- 5 Un derivado de quinolincarboxamida (I) utilizado en la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de STAT3, que hasta ahora no se había conocido, y tiene actividad como agente anticanceroso contra diversos cánceres.

Modo de llevar a cabo la invención

- 10 A continuación, se ilustra específicamente la definición de cada grupo en un compuesto (I) utilizado como inhibidor de STAT3 de la presente invención. Sin embargo, se muestran como ejemplos preferibles de la presente invención y evidentemente no limitan la presente invención.

- 15 Los ejemplos de los radicales alquilo de los grupos alquilo y alcoxi 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.

- 20 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-
25 [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, metacrililo, butenilo, 1,3-butadienilo, crotilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, decenilo y dodecenilo.

- 30 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.

- 35 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
40 grupo heterocíclico alicíclico monocíclico pueden incluir específicamente aziridinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanilo, tiolanilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidino, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, morfolino, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, oxatiano, oxadiazinilo, tiadiazinilo, ditiazinilo, azepinilo y dihidroazocinilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico alicíclico policíclico condensado pueden incluir específicamente indolinilo, isoindolinilo, cromanilo, isocromanilo y quinucidinilo.

- Los ejemplos de un grupo arilo pueden incluir arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, específicamente fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo.

- 50 El radical arilo de un grupo aralquilo se define como anteriormente en el grupo arilo, y el radical alquilo del mismo se define como anteriormente en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos pueden incluir aralquilo que tiene de 7 a 15 átomos de carbono, específicamente, bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, benzhidrido, tritilo, naftilmetilo, naftiletilo y fenilciclopropilo.

- 55 Un grupo heterocíclico aromático es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 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 aromático condensado policíclico (p.ej., un grupo heterocíclico bicíclico o tricíclico) que contiene una pluralidad de grupos heterocíclicos monocíclicos condensados o el grupo heterocíclico monocíclico condensado con un grupo arilo. Los ejemplos específicos del grupo heterocíclico
60 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 policíclico condensado pueden incluir 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 y fenazinilo.

5 El radical heterocíclico aromático de un grupo alquilo heterocíclico aromático se define como anteriormente en el grupo heterocíclico aromático y el radical alquilo del mismo se define como anteriormente en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos pueden incluir alquilo heterocíclico aromático que contiene al menos uno o más heteroátomos, específicamente piridimetilo, piridiletilo, furanilmetilo y tienilmetilo.

10 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. Los ejemplos específicos de los mismos pueden incluir aziridinilo, pirrolidinilo, piperidino, homopiperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolino, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo y benzotriazolilo.

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

15 Los ejemplos de un anillo hidrocarbonado alicíclico incluyen un anillo hidrocarbonado alicíclico correspondiente al grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, específicamente, ciclopentano, ciclohexano y ciclooctano.

20 Los ejemplos de un anillo heterocíclico alicíclico pueden incluir un anillo heterocíclico alicíclico de 5 a 8 miembros que corresponde al grupo heterocíclico alicíclico, específicamente pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, dihidrotiazol, tetrahidrofurano, dioxolano, tiolano, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, oxatiano, oxadiazina, tiadiazina y ditiazina.

25 Los ejemplos de un anillo hidrocarbonado aromático pueden incluir un anillo hidrocarbonado aromático correspondiente al grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, específicamente, benceno, naftaleno y antraceno.

30 Los ejemplos de un anillo heterocíclico aromático pueden incluir un anillo heterocíclico aromático de 5 a 6 miembros correspondiente al grupo heterocíclico aromático, específicamente, anillos heterocíclicos aromáticos monocíclicos tales como furano, tiofeno, pirrol, oxazol, isoxazol, tiazol, tiadiazol, isotiazol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, pirazina, pirimidina y piridazina y anillos heterocíclicos aromáticos condensados tales como benzofurano, benzotiofeno, indol, isoindol, indolizina, benzimidazol, benzotriazol, benzoxazol, benzotiazol, carbazol, purina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, ftalazina, cinolina, y quinoxalina.

35 Los ejemplos de un grupo alquileo incluyen alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, específicamente metileno, etileno, propileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, undecametileno y dodecametileno.

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

40 Los sustituyentes para el grupo alquilo, el grupo alqueno, el grupo alquino, el grupo cicloalquilo, el grupo heterocíclico alicíclico, el grupo arilo, el grupo aralquilo, el grupo heterocíclico aromático, el grupo alquilo heterocíclico aromático, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno, el anillo hidrocarbonado alicíclico, el anillo heterocíclico alicíclico, el anillo hidrocarbonado aromático, el anillo heterocíclico aromático y el grupo alquileo se seleccionan apropiadamente entre, por ejemplo, un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo, un grupo heterocíclico alicíclico, un grupo arilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico aromático, un grupo alquilo heterocíclico aromático, OR^a , NR^bR^c , $S(O)qR^d$ (en donde q representa 0, 1 ó 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 y un átomo de halógeno. 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 arilo, un grupo aralquilo, un grupo heterocíclico aromático o un grupo alquilo heterocíclico aromático, y R^b y R^c , R^h y R^i , R^q y R^r , R^t y R^u , y R^v y R^w pueden estar unidos entre sí para formar un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno.

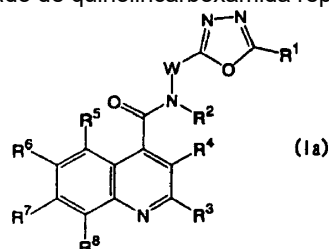
55 Los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico alicíclico, arilo, aralquilo, heterocíclico aromático, heterocíclico aromático y grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno se definen como anteriormente.

60 Además, los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocíclico alicíclico, arilo, aralquilo, heterocíclico aromático, heterocíclico aromático y grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno como sustituyentes pueden tener además un sustituyente. Los ejemplos de este sustituyente incluyen los mismos que los sustituyentes ejemplificados anteriormente.

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

El compuesto representado por la fórmula (I) utilizada como inhibidor de STAT3 de la presente invención (en lo sucesivo, denominado compuesto (I), lo mismo es válido para compuestos representados por otros números de fórmula) es útil como agente anticanceroso. Cualquier compuesto (I) se puede utilizar como un agente anticanceroso sin limitaciones particulares.

En el compuesto (I) utilizado como inhibidor de STAT3, por ejemplo, X es un átomo de oxígeno, es decir, este compuesto (I) es preferiblemente un derivado de quinolincarcboxamida representado por la siguiente fórmula (Ia):



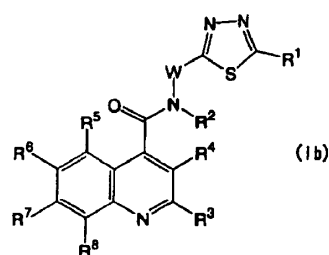
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y W se definen como anteriormente.

Un compuesto (Ia) particularmente preferible es un derivado de quinolincarcboxamida en donde W es un enlace sencillo, y R² es un átomo de hidrógeno. Además, un compuesto (Ia) más preferible es un compuesto en donde R¹ y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo estirilo o un grupo alcoxi. Los ejemplos específicos del grupo arilo incluyen grupos fenilo y naftilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos furilo y tienilo. Los ejemplos del grupo alcoxi incluyen un grupo butoxi. Un compuesto (Ia) aún más preferible es un compuesto en donde R¹ es un grupo furilo, y R³ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo sustituido o no sustituido, o un grupo tienilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo fenilo sustituido incluyen: grupos alquilo tales como un grupo metilo; grupos alcoxi sustituidos o no sustituidos tales como grupos metoxi y difluorometoxi; átomos de halógeno tales como átomos de flúor y cloro; un grupo hidroxilo; grupos alcocarbonilo tales como terc-butoxicarbonilo; un grupo amino; un grupo nitro; y un grupo ciano. Los ejemplos de un sustituyente para los grupos furilo y tienilo sustituidos incluyen: grupos alquilo tales como un grupo metilo; y átomos de halógeno tales como un átomo de cloro. Otro compuesto (Ia) preferible es un compuesto en donde R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo metoxi o un grupo trifluorometoxi. Además, es preferible un compuesto en donde R¹ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y R³ es un grupo fenilo. Los ejemplos de un sustituyente para el grupo fenilo sustituido incluyen: grupos alcoxi tales como un grupo metoxi; átomos de halógeno tales como un átomo de cloro; y un grupo nitro.

Los ejemplos específicos de estos compuestos (Ia) incluyen compuestos descritos más adelante en las Tablas 1 a 14 y 17, Los compuestos (Ia) son particularmente preferiblemente N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-1), N-[5-(3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-2), 2-fenil-N-[5-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-3), N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-5), N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-7), 2-fenil-N-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-9), N-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-10), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidin-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-14), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-nitrofenil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-16), 2-(4-cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-17), 2-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-18), 2-(5-cloro-2-tienil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-19), 6-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-22), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metoxi-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-23), 7-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-24), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-25), 7-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-26), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-(4-tolil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-27), 7-cloro-2-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-28), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metil-2-(2-tienil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-29), 6-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-tienil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-30), 8-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-tienil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-32), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6,8-dimetil-2-(2-tienil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-33), 2-(1-butoxi)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-35), 2-(2-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-37), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-hidroxifenil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-38), 2-(2-aminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-40), 2-(3-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-41), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-metoxifenil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-42), 2-(3-cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto Ia-43), 2-(3-terc-butoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-

oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-44), 2-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-46), 2-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-47), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metilfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-48), 2-(4-difluorometoxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-49), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-hidroxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-50), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-51), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-nitrofenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-52), 2-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-53), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2,4-dimetilfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-56), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-57), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-58), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(1-naftil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-60), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(6-metoxi-2-naftil)-quinolincarboxamida (compuesto la-61), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(5-metil-2-furil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-64), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-trans-estiril-4-quinolincarboxamida (compuesto la-65), 6-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-67), 6-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-68), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metil-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-70), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-71), 7-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-72), 6,8-dicloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-74), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,6-difenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-75), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-(4-piridil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-76), 8-cloro-2-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-79), N-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-83), N-[5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-84), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-88), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(2-metoxietoxi)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-89), 6-benciloxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-90), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-propionilamino-4-quinolincarboxamida (compuesto la-93), 6-butililamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-94), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(4-hidroxifenil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-98), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(3-tienil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-99), N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(3-piridil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-100), 6-cloro-2-fenil-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-110), N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-111), 6-cloro-N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-112), N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-113), N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-117), N-[5-(5-cloro-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-b), N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-d), y N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(2-tienil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-j), etc.

Además, en el compuesto (I) utilizado como inhibidor de STAT3, por ejemplo, X es un átomo de azufre, es decir, este compuesto (I) es preferiblemente un derivado de quinolincarboxamida representado por la siguiente fórmula (Ib):



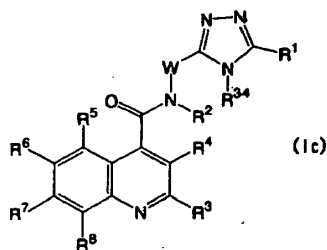
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y W se definen como anteriormente.

Un compuesto (Ib) particularmente preferible es un derivado de quinolincarboxamida en donde W es un enlace sencillo y R² es un átomo de hidrógeno. Además, un compuesto (Ib) más preferible es un compuesto en donde R¹ y R³ son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido. Los ejemplos específicos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo. Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático incluyen grupos furilo, tienilo y piridilo. Un compuesto (Ib) aún más preferible es un compuesto en donde R¹ es un grupo piridilo, y R³ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, o un grupo piridilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos de un sustituyente para los grupos fenilo, furilo, tienilo y piridilo sustituidos incluyen: grupos alquilo tales como un grupo metilo; y grupos alcoxi tales como grupos metoxi e isopropoxi.

Los ejemplos específicos de estos compuestos (Ib) incluyen compuestos descritos más adelante en las Tablas 15 y 18. Los compuestos (Ib) son particularmente preferiblemente N-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenil-4-

quinolincarboxamida (compuesto Ib-2), N-[5-(2-furil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-4), 2-fenil-N-(5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-8), 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-c), 6-cloro-2-(3-piridil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-d), 2-(5-metil-2-furil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-e), y 6-cloro-2-(2,5-dimetil-3-tienil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-f), etc.

Además, en el compuesto (I) utilizado como inhibidor de STAT3, por ejemplo, X es N-R³⁴, es decir, este compuesto (I) es preferiblemente un derivado de quinolincarboxamida representado por la siguiente fórmula (Ic):



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R³⁴, y W se definen como en el apartado (1) anterior.

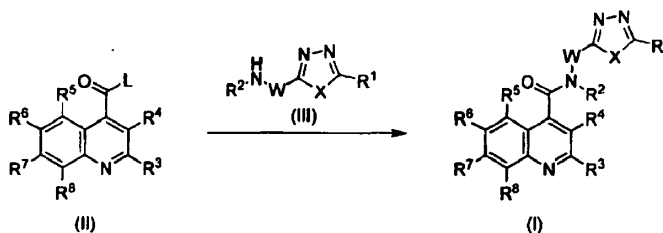
Un compuesto (Ic) particularmente preferible es un derivado de quinolincarboxamida en donde W es un enlace sencillo y R² es un átomo de hidrógeno. Además, un compuesto (Ic) más preferible es un compuesto en donde R³ es un grupo arilo sustituido o no sustituido. Los ejemplos específicos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo. Los ejemplos específicos de estos compuestos (Ic) incluyen compuestos descritos más adelante en la Tabla 16, Los compuestos (Ic) son particularmente preferiblemente 2-fenil-N-(1,3,4-triazol-2-il)-4-quinolincarboxamida (compuesto Ic-1), etc.

Los ejemplos de una sal farmacológicamente aceptable del compuesto (I) incluyen sales de adición de ácido, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas y sales de adición de aminoácidos farmacológicamente aceptables. 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 (p.ej., ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico), y aminoácidos (p.ej., ácido glutámico y ácido aspártico). Los ejemplos de sales metálicas 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 cinc. Los ejemplos de las sales de amonio farmacológicamente aceptables incluyen sales de amonio o tetrametilamonio. Los ejemplos de las sales de aminas orgánicas farmacológicamente aceptables incluyen sales de trietilamina, piperidina, morfolina o toluidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacológicamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina y fenilalanina.

A continuación, se describirá un método de producción del compuesto (I). El compuesto se puede producir utilizando un método de rutina o el método de síntesis de amidas de ácido descrito en un documento (p.ej., The Chemical Society of Japan, ed., "Experimental Chemistry Guidebook 16, 5a ed., Síntesis 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 L representa un grupo eliminable, y W, X, y R¹ a R⁸ se definen como anteriormente.

Los ejemplos del grupo eliminable definido como L 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 anteriormente. Los radicales alquilo de los grupos alcoxi y alquilcarboniloxi se definen como anteriormente en el grupo alquilo. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos alcoxi y alquilcarboniloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Por otra parte, los radicales arilo de los grupos ariloxi y arilcarboniloxi se definen como anteriormente en el grupo arilo. Los ejemplos de los mismos incluyen grupos ariloxi y arilcarboniloxi que tienen de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen un átomo de halógeno y un grupo nitro. El átomo de halógeno se define como anteriormente. Los ejemplos específicos del grupo eliminable pueden incluir: grupos alcoxi tales como metoxi; grupos ariloxi tales como pentafluorofenoxi y 4-nitrofenoxi; y grupos alquilcarboniloxi tales 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 de un disolvente utilizado durante 5 minutos a 48 horas en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, hidrocarburo halogenado (p.ej., cloroformo y diclorometano), hidrocarburo aromático (p.ej., benceno y tolueno), un éter disolvente (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 en presencia de una base.

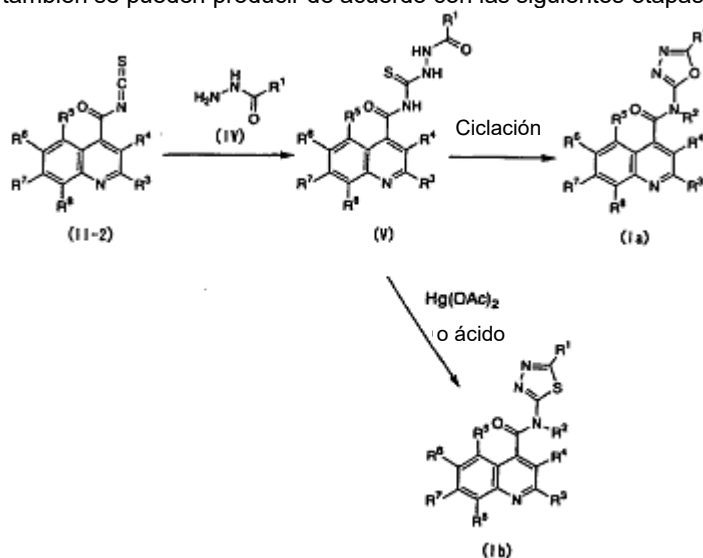
La presente reacción requiere un álcali, en algunos casos. En este caso, los ejemplos del álcali incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina y piridina; bases inorgánicas tales como carbonato potásico, bicarbonato de potasio, fosfato tripotásico, hidróxido de sodio e hidruro de sodio; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

En la presente reacción, se puede permitir la coexistencia de un agente de condensación, particularmente cuando L es un grupo hidroxilo. Se puede utilizar un agente de condensación descrito en el documento, por ejemplo, un agente de condensación de tipo carbodiimida (p.ej., DCC y WSCI), un agente de condensación de tipo fosfonio (p.ej., BOP), un agente de condensación de tipo sal de guanidino (p.ej., HATU DMT-MM, CDI, o DPP-Cl) como agente de condensación.

Los compuestos (II) y (III) están disponibles comercialmente o se pueden obtener de acuerdo con un método descrito en documentos, etc. (para el compuesto (II), J. Med. Chem., 1997, 40, 1794-1807; y para el compuesto (III), Tetrahedron Lett., 2006, 47, 4889-4891 y 2004, 45, 7157-7161), un método descrito en los Ejemplos de Producción o Referencia, o uno de sus equivalentes.

Método de Producción 2

El compuesto (Ia) que es el compuesto (I) en donde R^2 representa un átomo de hidrógeno, W representa un enlace sencillo y X es un átomo de oxígeno, y el compuesto (Ib) que es el compuesto (I) en donde W es un enlace sencillo y X es un átomo de azufre también se pueden producir de acuerdo con las siguientes etapas de reacción:



en donde R^1 a R^8 se definen como anteriormente.

El compuesto (Ia) se puede obtener convirtiendo un compuesto (II-2) y un compuesto (IV) en un compuesto (V) mediante condensación y sometiendo después el compuesto (V) a la formación de anillos en presencia de cloruro de

alquilsulfonilo, anhídrido alquilsulfónico, cloruro de arilsulfonilo, o un agente oxidante.

Los radicales alquílicos del cloruro de alquilsulfonilo y el anhídrido alquilsulfónico se definen como anteriormente en el grupo alquilo e incluyen grupos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono. Por otra parte, el radical arilo del cloruro de arilsulfonilo se define como anteriormente en el grupo arilo e incluye grupos arilo que tienen de 6 a 12 átomos de carbono. Los ejemplos de sustituyentes incluyen un grupo alquilo, un grupo trifluorometilo, un átomo de halógeno y un grupo nitro. El grupo alquilo y el átomo de halógeno se definen como anteriormente. Los ejemplos específicos de los mismos pueden incluir cloruro de metanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico y cloruro de toluenosulfonilo.

Por otra parte, los ejemplos del agente oxidante pueden incluir yodo.

Por otra parte, el compuesto (Ib) se puede obtener sometiendo el compuesto (V) a una formación de anillo en presencia de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ o un catalizador ácido.

En este caso, los ejemplos de los ácidos como catalizador ácido incluyen: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido benzenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; y ácidos de Lewis tales como tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y cloruro de aluminio.

Estas reacciones se pueden realizar a una temperatura de -78°C hasta el punto de ebullición de un disolvente utilizado durante 5 minutos a 48 horas en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo, hidrocarburo halogenado (p.ej., cloroformo y diclorometano), hidrocarburo aromático, benceno y tolueno), un disolvente éter (p.ej., éter dietílico, tetrahydrofurano (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), agua, o una mezcla disolvente de los mismos.

La presente reacción requiere una base, en algunos casos. En este caso, los ejemplos de la base incluyen: bases orgánicas tales como trietilamina y piridina; bases inorgánicas tales como carbonato potásico, bicarbonato potásico, fosfato tripotásico, hidróxido sódico e hidruro sódico; y alcóxidos metálicos tales como metóxido de sodio y terc-butóxido de potasio.

Los compuestos (II-2) y (IV) están comercialmente disponibles o se pueden producir de acuerdo con un método de rutina, un método descrito en documentos (p.ej., para el compuesto (II-2), el método de síntesis de isotiocianato de acilo descrito en The Chemical Society of Japan, ed., "Experimental Chemistry Guidebook 20, 4ª ed., Organic Síntesis II", Maruzen Co. Ltd., julio de 1992, pág. 488), un método descrito en los Ejemplos de Producción o de Referencia, o uno de sus equivalentes.

En cada uno de estos métodos de producción, cuando los grupos definidos se alteran bajo las condiciones del método realizado o son inadecuados para realizar el método, el compuesto de interés puede obtenerse utilizando métodos de introducción y eliminación de grupos protectores (véase, p.ej., Protective Groups in Organic Síntesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981), etc., utilizados rutinariamente en la química sintética orgánica. Además, la conversión de un grupo funcional contenido en cada sustituyente también puede realizarse por 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 convertirse adicionalmente como compuestos intermedios de síntesis en otro derivado (I).

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

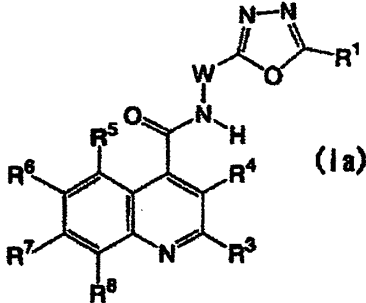




















Algunos compuestos (I) pueden tener isómeros.

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

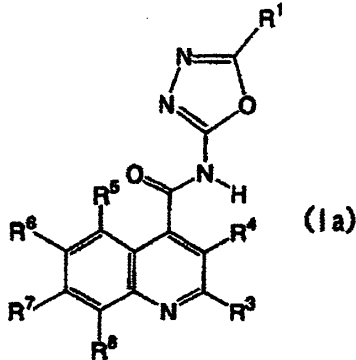






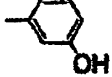

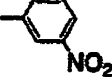

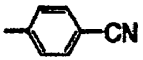




Además, el compuesto (I) y su sal farmacológicamente aceptable pueden estar presentes en forma de aductos con agua o varios disolventes. Estos aductos se pueden usar también como inhibidor de STAT3 de la presente invención.

Ejemplos específicos del compuesto (I) obtenido por medio de los métodos de producción se muestran en las Tablas 1 a 16.

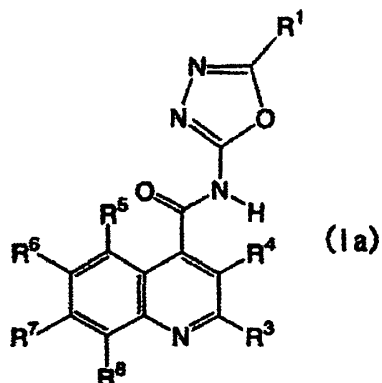














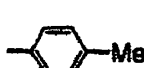


[Tabla 1]

								
Núm. de Compuesto	W	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-1	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-2	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-3	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-4	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-5	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-6	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-7	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-8	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-9	Enlace sencillo			H	H	H	H	H
1a-10	CH ₂			H	H	H	H	H

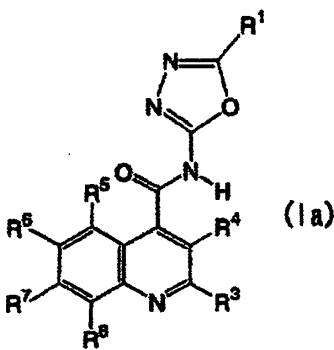


















[Tabla 2]

 (Ia)							
Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
la-11		H	H	H	H	H	H
la-12		Cl	H	H	H	H	H
la-13		Br	H	H	H	H	H
la-14			H	H	H	H	H
la-15			H	H	H	H	H
la-16			H	H	H	H	H
la-17			H	H	H	H	H
la-18			H	H	H	H	H
la-19			H	H	H	H	H

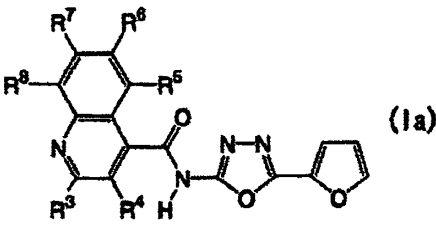








[Tabla 3]

							
Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-20			H	H	H	H	H
1a-21		-CH = CH-CH = CH-		H	H	H	H
1a-22			H	H	Cl	H	H
1a-23			H	H	OMe	H	H
1a-24			H	H	H	Br	H
1a-25			H	H	H	H	Me
1a-26			H	H	H	Cl	Me
1a-27			H	H	H	H	Me
1a-28			H	H	H	Cl	Me

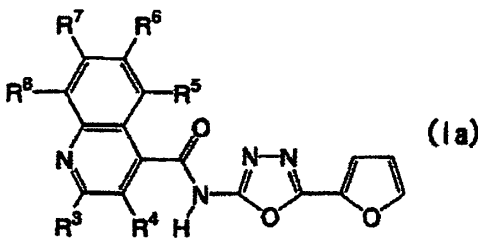
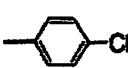
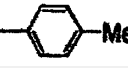
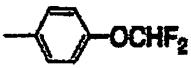
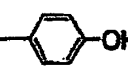
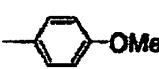
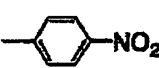
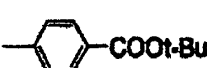
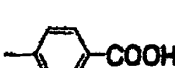

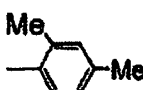
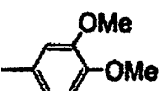
[Tabla 4]

							
Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ^b	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-29			H	H	Me	H	H
1a-30			H	H	Cl	H	H
1a-31			H	H	H	H	Me
1a-32			H	H	H	H	Cl
1a-33			H	H	Me	H	Me
1a-34		OH	H	H	H	H	H
1a-35		On-Bu	H	H	H	H	H
1a-36			H	H	H	H	H
1a-37			H	H	H	H	H
1a-38			H	H	H	H	H

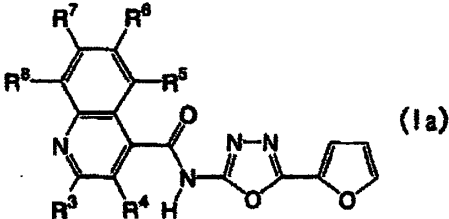
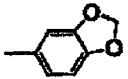

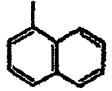
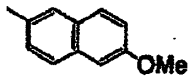


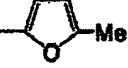
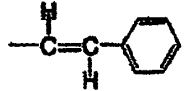


[Tabla 5]

 (Ia)						
Núm. de Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
la-39		H	H	H	H	H
la-40		H	H	H	H	H
la-41		H	H	H	H	H
la-42		H	H	H	H	H
la-43		H	H	H	H	H
la-44		H	H	H	H	H
la-45		H	H	H	H	H
la-46		H	H	H	H	H

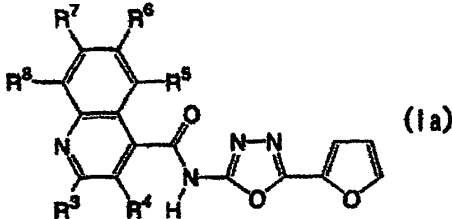











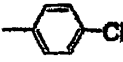


[Tabla 6]

 (Ia)						
Núm. de Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-47		H	H	H	H	H
1a-48		H	H	H	H	H
1a-49		H	H	H	H	H
1a-50		H	H	H	H	H
1a-51		H	H	H	H	H
1a-52		H	H	H	H	H
1a-53		H	H	H	H	H
1a-54		H	H	H	H	H
1a-55		H	H	H	H	H
1a-56		H	H	H	H	H
1a-57		H	H	H	H	H

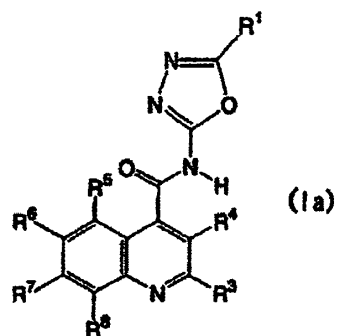
[Tabla 7]

 (1a)						
Núm. de Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-58		H	H	H	H	H
1a-59		H	H	H	H	H
1a-60		H	H	H	H	H
1a-61		H	H	H	H	H
1a-62		H	H	H	H	H
1a-63		H	H	H	H	H
1a-64		H	H	H	H	H
1a-65		H	H	H	H	H
1a-66		Me	H	H	H	H
1a-67		H	H	F	H	H

[Tabla 8]

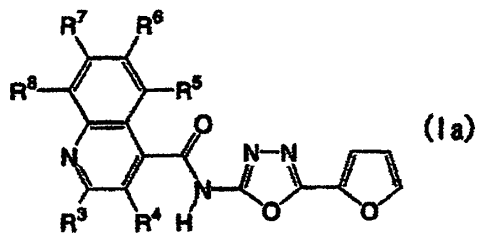

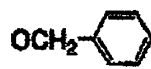








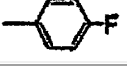

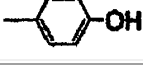




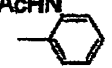
 (Ia)						
Núm. de Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-68		H	H	Br	H	H
1a-69		H	H	I	H	H
1a-70		H	H	Me	H	H
1a-71		H	H	OCF ₃	H	H
1a-72		H	H	H	Cl	H
1a-73		H	H	H	H	Cl
1a-74		H	H	Cl	H	Cl
1a-75		H	H		H	H
1a-76		H	H		H	H
1a-77		H	H	Cl	H	H
1a-78		H	H	Br	H	H
1a-79		H	H	H	H	Cl

[Tabla 9]

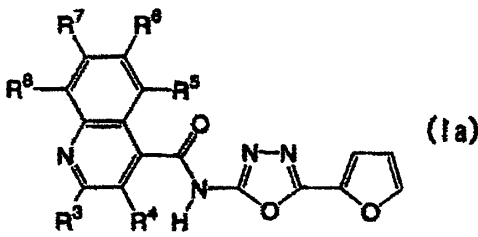
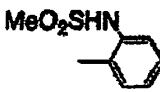
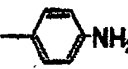

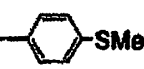
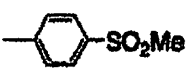

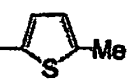
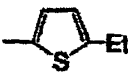


Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-80			H	H	H		H
1a-81	Me	H	H	H	H		H
1a-82	Et	H	H	H	H		H
1a-83		H	H	H	H		H
1a-84		H	H	H	H		H
1a-85	COOEt	H	H	H	H		H
1a-86		H	H	H	H		H
1a-87			H	H	OH		H
1a-88			H	H	OCH ₂ CH ₂ NMe ₂		H
1a-89			H	H	OCH ₂ CH ₂ OMe		H

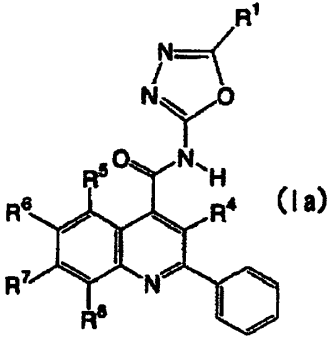






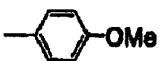
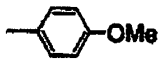
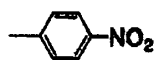
Tabla 10]

 (1a)						
Núm. de Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-90		H	H		H	H
1a-91		H	H	OCOCH ₃	H	H
1a-92		H	H	NHCOCH ₃	H	H
1a-93		H	H	NHCOC ₂ H ₅	H	H
1a-94		H	H	NHCOC ₃ H ₇	H	H
1a-95		H	H	CN	H	H
1a-96		H	H		H	H
1a-97		H	H		H	H
1a-98		H	H		H	H
1a-99		H	H		H	H
1a-100		H	H		H	H
1a-101		H	H	H	H	H

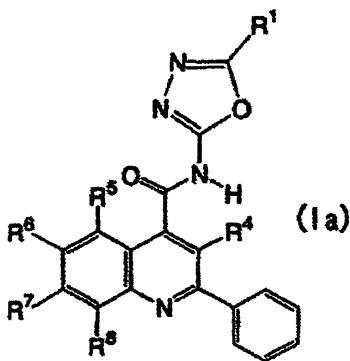
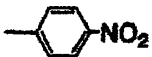
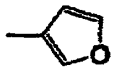
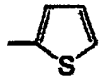
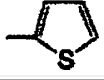
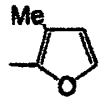
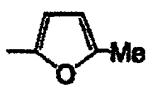
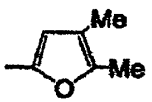
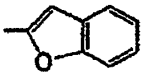
[Tabla 11]

 (Ia)						
Núm. de Compuesto	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
Ia-102		H	H	H	H	H
Ia-103		H	H	H	H	H
Ia-104		H	H	H	H	H
Ia-105		H	H	H	H	H
Ia-106		H	H	H	H	H
Ia-107		H	H	H	H	H
Ia-108		H	Me	H	Me	H
Ia-109		H	Me	H	Me	H

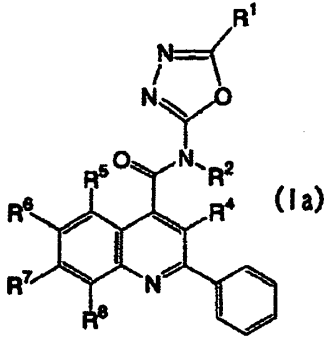
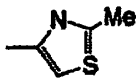
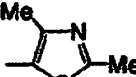
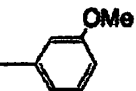


[Tabla 12]

 (Ia)						
Núm. de Compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
la-110		H	H	Cl	H	H
la-111		H	H	OCF ₃	H	H
la-112		H	H	Cl	H	H
la-113		H	H	OCF ₃	H	H
la-114		H	H	Cl	H	H
la-115		H	H	OCF ₃	H	H
la-116		H	H	Cl	H	H
la-117		H	H	OCF ₃	H	H
la-118		H	H	Cl	H	H

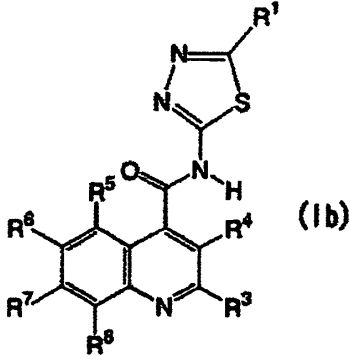

[Tabla 13]














						
Núm. de Compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
la-119		H	H	OCF ₃	H	H
la-120		H	H	OCF ₃	H	H
la-121		H	H	Cl	H	H
la-122		H	H	OCF ₃	H	H
la-123		H	H	H	H	H
la-124		H	H	H	H	H
la-125		H	H	H	H	H
la-126		H	H	H	H	H

[Tabla 14]

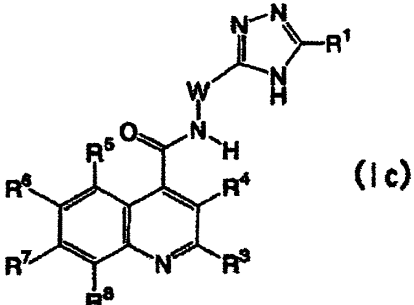



							
Núm. de Compuesto	R ¹	R ²	R ⁴	F ^b	R ⁶	R ⁷	R ⁸
la-127		H	H	H	H	H	H
la-128		H	H	H	H	H	H
la-129		H	H	H	H	H	H
la-130	CH ₂ CN	H	H	H	H	H	H
la-131		Me	H	H	H	H	H
la-132		H	H	H	H	H	H

[Tabla 15]

							
Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
lb-1	H		H	H	H	H	H

lb-2	Br		H	H	H	H	H
lb-3			H	H	H	H	H
lb-4			H	H	H	H	H
lb-5			H	H	H	H	H
lb-6			H	H	H	H	H
lb-7		H	H	H	Cl	H	H
lb-8		H	H	H	OCF ₃	H	H
lb-9		H	H	H	Cl	H	H
lb-10		H	H	H	OCF ₃	H	H

[Tabla 16]

 <p>(Ic)</p>								
Núm. de Compuesto	W	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
lc-1	Enlace sencillo	H		H	H	H	H	H
lc-2	(Compuesto de referencia)							
CH ₂			H	H	H	H	H	

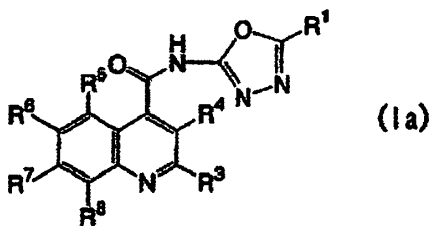






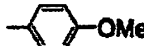



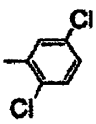

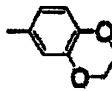

Además, los nombres y las fórmulas estructurales de compuestos comercialmente disponibles se ilustran a continuación.

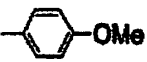


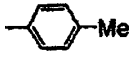


- 5
- 2-fenil-N-[5-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1a-a)
 - N-[5-(5-cloro-2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (1a-b)
 - N-[5-(2-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (1a-c)
 - N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (1a-d)
 - N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (1a-e)
 - N-[5-(2,5-diclorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (1a-f)
 - N-[5-(3,4-etilendioxfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (1a-g)

10

 - N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-tienil)-4-quinolincarboxamida (1a-h)
 - N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(4-tolil)-4-quinolincarboxamida (1a-i)
 - N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(2-tienil)-4-quinolincarboxamida (1a-j)

[Tabla 17]

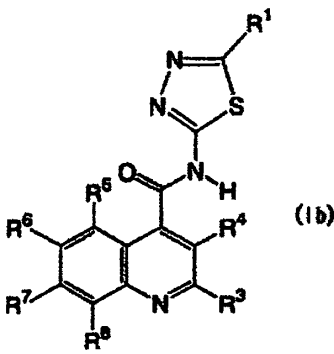



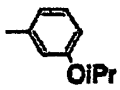

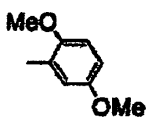



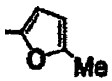
 (1a)		Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1a-a			H	H	H	H	H	H	
1a-b			H	H	H	H	H	H	
1a-c			H	H	H	H	H	H	
1a-d			H	H	H	H	H	H	
1a-e			H	H	H	H	H	H	
1a-f			H	H	H	H	H	H	
1a-g			H	H	H	H	H	H	

1a-h			H	H	H	H	H
1a-i			H	H	H	H	H
1a-j			H	H	H	H	H

5

- 2-fenil-N-[5-(3-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1b-a)
- 2-(3-isopropoxifenil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1b-b)
- 2-(2,5-dimetoxifenil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1b-c)
- 6-cloro-2-(3-piridil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1b-d)
- 2-(5-metil-2-furil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1b-e)
- 6-cloro-2-(2,5-dimetil-3-tienil)-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (1b-f)

[Tabla 18]

 <p>(1b)</p>							
Núm. de Compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1b-a			H	H	H	H	H
1b-b			H	H	H	H	H
1b-c			H	H	H	H	H
1b-d			H	H	Cl	H	H
1b-e			H	H	H	H	H

Ib-f			H	H	Cl	H	H
------	---	---	---	---	----	---	---

5 El compuesto (I) o la sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden administrarse directamente solos y usualmente se prepara preferiblemente en varias preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden producir por medio de un método de rutina de productos farmacéuticos mezclando el ingrediente activo con uno o dos o más portadores farmacológicamente aceptables.

Los ejemplos de una vía de administración incluyen administración oral o por inhalación y administración parenteral tal como administración intravenosa.

10 Los ejemplos de una forma de dosificación incluyen comprimidos 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 tensioactivo y glicerina. Los inhalantes se pueden producir de acuerdo con un método de rutina añadiendo, por ejemplo, lactosa. Las inyecciones se pueden producir de acuerdo con un método de rutina añadiendo agua, solución salina, aceite vegetal, un agente solubilizante y un conservante.

15 La cantidad eficaz del compuesto (I) o su sal farmacológicamente aceptable 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. Usualmente, se administran de una cantidad 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 al día a un adulto.

A continuación, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los Ejemplos. Sin embargo, el alcance técnico de la presente invención no se limita a estos ejemplos.

25 **Ejemplo 1**

Ensayo de inhibición de la transcripción de STAT3

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

35 Se inoculó la línea celular estable HeLa indicadora de STAT3 subcultivada y mantenida en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal al 10%, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin a una concentración de 40000 células/pocillo a una placa de 96 pocillos (color blanco) y se fijó a la placa mediante incubación durante la noche a 37°C bajo 5% de CO₂. Después de la adición de cada compuesto de evaluación ajustado a diversas concentraciones (ajustadas con una solución de DMSO), las células se precultivaron durante 1 hora. A continuación, se añadió oncostatina M para activar STAT3 a una concentración final de 10 ng/ml, y las células se cultivaron adicionalmente a 37°C con CO₂ al 5% durante 4 horas. La actividad de la luciferasa derivada de las células se determinó utilizando Steady-Glo Luciferase Assay System (Promega Corp.) y se calcularon las puntuaciones de actividad transcripcional de STAT3 de acuerdo con la siguiente fórmula:

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

45 L_0 : Intensidad de luminiscencia obtenida sin estimulación con oncostatina M
 L_{quim} : Intensidad de luminiscencia obtenida mediante la adición de una muestra de ensayo
 L_{DMSO} : Intensidad de luminiscencia obtenida mediante la adición de solo un disolvente para disolver una muestra de ensayo

50 Los resultados del ensayo se indicaron en la tasa de inhibición de la transcripción de STAT3 por cada compuesto a una concentración de 100 µM. Los resultados se muestran en las Tablas 19 y 20,

[Tabla 19]

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)
Ia-1	54	Ia-2	>100
Ia-3	>100	Ia-5	>100

ES 2 622 575 T3

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)
la-7	65	la-9	65
la-10	>100	la-14	63
la-16	62	la-17	80
la-18	66	la-19	77
la-22	76	la-23	100
la-24	72	la-25	77
la-26	73	la-27	71
la-28	>100	la-29	65
la-30	62	la-32	90
la-33	58	la-35	57
la-37	100	la-38	>100
la-40	62	la-41	>100
la-42	92	la-43	71
la-44	>100	la-46	80

[Tabla 20]

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)
la-47	>100	la-48	92
la-49	>100	la-50	73
la-51	>100	la-52	>100
la-53	>100	la-56	99
la-57	>100	la-58	>100
la-60	>100	la-61	>100
la-64	>100	la-65	>100
la-67	90	la-68	>100
la-70	>100	la-71	>100
la-72	>100	la-74	97
la-75	>100	la-76	>100
la-79	>100	la-83	>100
la-84	56	la-88	76
la-89	>100	la-90	>100
la-93	72	la-94	89
la-98	>100	la-99	73
la-100	92	la-110	89
la-111	>100	la-112	>100
la-113	>100	la-117	87
lb-2	>100	lb-4	58
lb-8	65	la-a	86
la-c	67	la-i	85

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora de la transcripción de STAT3 (%)
Ia-j	91	Ib-b	>100
Ib-c	>100	Ib-d	73
Ib-e	85	Ib-f	100

Ejemplo 2

Actividad inhibidora del crecimiento celular de MDA-MB-435S

5 Se inoculó MDA-MB-435S diluido con RPMI1640 libre de fenol rojo (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 una noche a 37°C en presencia de CO₂ al 5%. A continuación, se añadió una solución de la muestra de ensayo (que contenía DMSO al 2% (v/v)) ajustada a 10 µM 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 AQueous 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 la tasa de inhibición del crecimiento celular se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$15 \quad \text{Tasa de inhibición del crecimiento celular (\%)} = 100 - 100 \times (\text{Abs}_{\text{quim}} - \text{bkgd}) / (\text{Abs}_{\text{DMSO}} - \text{bkgd})$$

Abs_{quim} : Absorbancia obtenida mediante la adición de una muestra de ensayo

20 Abs_{DMSO} : Absorbancia obtenida mediante la adición de sólo un disolvente para la disolución de la muestra de ensayo

bkgd: absorbancia obtenida mediante la adición de CellTiter 96 AQueous One Solution Reagent a un medio para el cultivo celular

25 Los resultados del ensayo se indicaron en la tasa de inhibición del crecimiento celular por cada compuesto a una concentración de 20 µM. Los resultados se muestran en las Tablas 21 y 22,

[Tabla 21]

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)
Ia-1	89	Ia-3	53
Ia-17	54	Ia-19	98
Ia-22	98	Ia-23	50
Ia-24	94	Ia-27	99
Ia-29	98	Ia-30	>100
Ia-33	79	Ia-38	50
Ia-41	55	Ia-42	92
Ia-43	72	Ia-44	99
Ia-46	54	Ia-47	82
Ia-48	69	Ia-49	51
Ia-51	56	Ia-52	68

[Tabla 22]

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)
Ia-53	100	Ia-57	64
Ia-58	58	Ia-60	100
Ia-64	57	Ia-65	69

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (%)
la-68	63	la-70	>100
la-71	85	la-74	82
la-75	64	la-76	84
la-83	90	la-93	67
la-98	86	la-99	93
la-100	76	la-110	65
la-111	87	la-112	69
la-113	76	la-117	85
lb-2	79	lb-8	80
la-a	89	la-c	97
lb-b	97		

Ejemplo 3

Ensayo de inhibición del crecimiento de células SCC-3

- 5 Las células SCC-3 de linfoma humano adquiridas de Japan Health Sciences Foundation se cultivaron durante 4 días a una densidad de 5000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos con RPMI1640 (Sigma-Aldrich Corp.) que contenía suero bovino fetal al 10% (FBS, GIBCO) como medio de cultivo.
- 10 Simultáneamente a la inoculación de células, se añadió a cada pocillo cada compuesto de ensayo diluido a diversas concentraciones con un medio RPMI. Después de 72 horas de cultivo, se determinó la actividad inhibidora del crecimiento celular mediante el 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 indicaron en una concentración (IC₅₀) a la que el crecimiento celular se inhibió en 50%.
Los resultados se muestran en la Tabla 23,

[Tabla 23]

Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (CI ₅₀ : µM)	Núm. de Compuesto	Actividad inhibidora del crecimiento celular (CI ₅₀ : µM)
la-1	5,9	la-17	4,6
la-19	2,1	la-22	0,9
la-24	1,9	la-25	6,0
la-33	1,3	la-35	5,6
la-44	1,8	la-47	2,0
la-52	2,2	la-53	0,7
la-60	2,1	la-65	2,6
la-87	2,1	la-70	1,9
la-71	0,3	la-72	2,2
la-74	0,7	la-1	2,7

- 20 Ejemplo 4
- Evaluación utilizando ratones atímicos a los que se había transplantado linfoma humano
- 25 Se trasplantaron subcutáneamente 1×10^6 células SCC-3 (que contenían Matrigel) de linfoma humano a la parte del

flanco de cada ratón atímico macho de 6 semanas de edad (BALB/cA-nu/nu, CLEA Japan, Inc.). Después del trasplante, se midieron los volúmenes tumorales (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 [mm³: (eje mayor) × (eje menor)²/2]. Se seleccionaron los ratones portadores de cáncer SCC-3 cuyo volumen tumoral alcanzó de 50 a 300 mm³ y se dividieron en base a los volúmenes del tumor en grupos que contenían cada uno 5 individuos. Se suspendió un compuesto de ensayo en una solución de metilcelulosa al 0,5% y se administró oralmente a una dosis de 0,01 mL/g de peso corporal una vez al día durante 5 días (Día 0 (día de inicio de la administración) hasta el Día 4). A un grupo de control, no se le administró nada. Los volúmenes de 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 mediante el cálculo de los valores de T/C (%) de acuerdo con la siguiente fórmula:

V: Volumen del tumor en cada día de ensayo

V0: Volumen tumoral en el día de inicio de la administración

$$(V/V0 \text{ del grupo del compuesto de ensayo}) / (V/V0 \text{ del grupo de control}) \times 100$$

Los criterios de determinación de validez de este sistema adoptaron el método de Inaba, et al. (Cancer, 1989, 64, 1577 - 1582). Los resultados se muestran en la Tabla 24,

[Tabla 24]

Núm. de Compuesto	Cantidad/dosis (mg/kg)	T/C (%)	Número de muertes
Grupo de control		100	0/5
la-1	40	38	0/5
la-1	160	40	0/5
la-22	40	56	0/5

[Ejemplo de Producción 1]

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto la-1)

El cloruro de 2-fenil-4-quinolincarbonilo se sintetizó a partir del ácido 2-fenil-4-quinolincarbonílico disponible comercialmente y cloruro de tionilo de acuerdo con un método de rutina.

El cloruro de 2-fenil-4-quinolincarbonilo (2,00 g, 7,47 mmoles) se añadió en pequeñas porciones a una solución en piridina (40 mL) de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol disponible comercialmente (1,69 g, 11,2 mmoles), y la mezcla se calentó agitando a 60°C durante 6 horas. A la solución de reacción, se le añadió metanol, y el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se trituró mediante la adición de agua. El cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y a continuación con acetato de etilo, y a continuación se recristalizó en DMF-metanol para obtener el compuesto del título (1,23 g, 3,22 mmoles) en forma de un polvo de color pardo claro (rendimiento: 43%).

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s ancho), 8,51 (1H, s), 8,37 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, t, J = 1,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,1 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 7,3 Hz), 7,63-7,54 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,7 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 383 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-2 a la-14 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido carbonílico correspondiente y la amina disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarbonílico y 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

[Ejemplo de Producción 2]

N-[5-(3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto la-2)

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,51 (1H, s), 8,48 (1H, s), 8,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,63-7,54 (3H, m), 7,01 (1H, s).

ES-MS (m/z): 383 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Producción 3]

ES 2 622 575 T3

2-fenil-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-3)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,83 (1H, ancho), 8,49 (1H, s), 8,37 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,71 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,64-7,55 (6H, m).

ES-MS (m/z): 393 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 4]

N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-4)

ES-MS (m/z): 429 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 427 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

[Ejemplo de Producción 5]

N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-5)

ES-MS (m/z): 429 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 427 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

[Ejemplo de Producción 6]

N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-6)

ES-MS (m/z): 423 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 7]

N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-7)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,43 (1H, s), 8,37-8,32 (3H, m), 8,24 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, m), 7,57-7,48 (3H, m).

ES-MS (m/z): 438 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 8]

2-fenil-N-[5-(2-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-8)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,79 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,51 (1H, s), 8,38-8,36 (3H, m), 8,21-8,18 (2H, m), 8,08 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,88 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, m), 7,66-7,54 (4H, m).

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

[Ejemplo de Producción 9]

2-fenil-N-[5-(3-piridil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-9)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 9,17 (1H, s), 8,83 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,51 (1H, s), 8,38-8,35 (3H, m), 8,28 (1H, d ancho, J = 7,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 4,5 Hz), 7,63-7,55 (3H, m).

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

[Ejemplo de Producción 10]

N-[(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-10)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 9,75 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,33 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,25 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 1,7 Hz), 7,86 (1H, m), 7,69-7,53 (7H, m), 4,95 (2H, d, J = 5,7 Hz).

ES-MS (m/z): 407 (M + H) $^+$.

Ejemplo 5

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-11)

ES-MS (m/z): 307 (M + H) $^+$.

Ejemplo 6

2-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-12)

- 5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,26 (1H, m), 8,09-8,07 (2H, m), 7,98 (1H, s), 7,93 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,29 (1H, s), 6:81 (1H, dd, J = 3,7 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 343 ($^{37}ClM + H$) $^+$, 341 ($^{35}ClM + H$) $^+$.

Ejemplo 7

10

2-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-13)

ES-MS (m/z): 387 ($^{81}BrM + H$) $^+$, 385 ($^{79}BrM + H$) $^+$.

15 Ejemplo 8

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-piperidin-4-quinolincarboxamida (compuesto la-14)

- 20 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,08 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,62-7,57 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,26 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,78-3,76 (4H, m), 1,68-1,67 (2H, m), 1,61-1,60 (4H, m).
ES-MS (m/z): 390 (M + H) $^+$.

Ejemplo 9

25 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-hidroxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-15)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-16 descrito más adelante utilizando ácido 3-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 3-nitrofenilborónico.

ES-MS (m/z): 399 (M + H) $^+$.

30

Ejemplo 10

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-nitrofenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-16)

- 35 Se añadieron cloruro de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2 1 ,4 1 ,6 1 -trisisopropilbifenilo (21 mg, 0,04 mmoles), fosfato de tripotasio (93 mg, 0,44 mmoles), y ácido 3-nitrofenilborónico (55 mg, 0,33 mmoles) a una suspensión n-butanol (1,5 mL) del compuesto la-12 (75 mg, 0,22 mmoles), y la mezcla se calentó agitando a 120°C durante 10 horas. La solución de reacción se concentró. Después de eso, al residuo, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y el cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó, y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (8 mg, 0,02 mmoles).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,77 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,60 (1H, s), 8,39-8,36 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,00 (1H, s), 7,91-7,87 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 428 (M + H) $^+$.

45

Ejemplo 11

2-(4-cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-17)

- 50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 2-(4-cianofenil)-4-quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 10 en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,61 (1H, s), 8,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,32 (1H, m), 8,24 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09-8,10 (3H, m), 7,93 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,83 (1H, s ancho).

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

Ejemplo 12

60

2-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-18)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 2-(2-furil)-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, s ancho), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 1,7

Hz), 7,85 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,31 (1H, s), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 373 (M + H)⁺.

- 5 Los siguientes compuestos la-19 a la-27 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido carboxílico correspondiente y la amina disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico y 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

Ejemplo 13

- 10 2-(5-cloro-2-tienil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-19)
- RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,48 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,09-8,01 (3H, m), 7,86 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,32-7,31 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
15 ES-MS (m/z): 425 (³⁷CIM + H)⁺, 423 (³⁵CIM + H)⁺.

Ejemplo 14

- 20 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-piridil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-20)
- ES-MS (m/z): 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 15

- 25 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-9-acridincarboxamida (compuesto la-21)
- ES-MS (m/z): 357 (M + H)⁺.

Ejemplo 16

- 30 6-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-22)
- RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 12,90 (1H, s ancho), 8,58 (1H, s), 8,38-8,35 (3H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz), 7,64-7,55 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
35 ES-MS (m/z) : 419 (³⁷CIM + H)⁺, 417 (³⁵CIM + H)⁺.

Ejemplo 17

- 40 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metoxi-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-23)
- RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 12,75 (1H, ancho), 8,45 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,12-8,07 (2H, m), 7,66 (1H, ancho), 7,60-7,50 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz), 3,92 (3H, s).
45 ES-MS (m/z): 413 (M + H)⁺.

Ejemplo 18

- 50 7-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-24)
- RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,56 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,36 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,09 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,87 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,7 Hz), 7,63-7,56 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 463 (⁸¹BrM + H)⁺, 461 (⁷⁹BrM + H)⁺.

Ejemplo 19

- 55 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-25)
- RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,50 (1H, s), 8,41 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,09-8,06 (2H, m), 7,75 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,63-7,55 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,7 Hz), 2,87 (3H, s).
60 ES-MS (m/z): 397 (M + H)⁺.

Ejemplo 20

7-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-26)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,55 (1H, s), 8,42 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,13-8,08 (2H, m), 7,64-7,55 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,94 (3H, s).
ES-MS (m/z): 433 ($^{37}\text{CIM} + \text{H}$) $^+$, 431 ($^{35}\text{CIM} + \text{H}$) $^+$.

5 Ejemplo 21

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-(4-tolil)-4-quinolincaboxamida (compuesto la-27)

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,46 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,09-8,04 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (1H, s), 6,82 (1H, s), 2,86 (3H, s), 2,42 (3H, s).
ES-MS (m/z): 411 (M + H) $^+$.

Ejemplo 22

15 7-cloro-2-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-4-quinolincaboxamida (compuesto la-28)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 7-cloro-2-(2-furil)-8-metil-4-quinolincaboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincaboxílico.

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,28 (1H, s), 8,07-8,02 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,52 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,87 (3H, s).
ES-MS (m/z): 423 ($^{37}\text{CIM} + \text{H}$) $^+$, 421 ($^{35}\text{CIM} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 23

25

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metil-2-(2-tienil)-4-quinolincaboxamida (compuesto la-29)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 6-metil-2-(2-tienil)-4-quinolincaboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincaboxílico.

30 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,48 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,91-7,84 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,21 (1H, t, J = 4,4 Hz), 6,79 (1H, s), 2,51 (3H, s).
ES-MS (m/z): 403 (M + H) $^+$.

Ejemplo 24

35

6-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-tienil)-4-quinolincaboxamida (compuesto la-30)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 6-cloro-2-(2-tienil)-4-quinolincaboxílico disponible comercialmente, HBTU, y HOBt en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincaboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

40 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,55 (1H, s), 8,27 (1H, s ancho), 8,14 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,10-8,09 (2H, m), 7,87-7,83 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 4,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 425 ($^{37}\text{CIM} + \text{H}$) $^+$, 423 ($^{35}\text{CIM} + \text{H}$) $^+$.

45 Ejemplo 25

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-8-metil-2-(2-tienil)-4-quinolincaboxamida (compuesto la-31)

50 Se añadió bromuro de trifetilfosfina (352 mg, 0,80 mmoles) a una solución en cloruro de metileno (1 mL) de ácido 8-metil-2-(2-tienil)-4-quinolincaboxílico disponible comercialmente (108 mg, 0,40 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se añadió a una solución en piridina (3 mL) de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (90,7 mg, 0,60 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se calentó agitando durante la noche a 60°C. La solución de reacción se concentró. Después de eso, se añadió agua al residuo, y el sólido depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó, y a continuación se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título (22 mg, 0,05 mmoles).

55 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,84 (1H, ancho), 8,40 (1H, s), 8,08-8,02 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,69 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,29-7,24 (2H, m), 6,80 (1H, s ancho), 2,78 (3H, s).
ES-MS (m/z): 403 (M + H) $^+$.

60 Los siguientes compuestos la-32 y la-33 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincaboxílico.

Ejemplo 26

8-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-tienil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-32)

- 5 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,42 (1H, s), 8,04-7,88 (3H, m), 7,78 (1H, m), 7,63-7,54 (2H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).
ES-MS (m/z): 425 ($^{37}CIM + H$)⁺, 423 ($^{35}CIM + H$)⁺.

Ejemplo 27

- 10 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6,8-dimetil-2-(2-tienil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-33)
- RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,82 (1H, s ancho), 8,38 (1H, s), 8,07 (2H, m), 7,76 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 3,7 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,51 (3H, s), 2,50 (3H, s).
- 15 ES-MS (m/z): 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 28

- 20 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-hidroxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-34)
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 2-hidroxi-4-quinolincarboxílico, la amina disponible comercialmente, HBTU, y HOBt en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt.
- 25 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,11 (1H, s ancho), 8,07 (1H, s), 7,75 (1H, s ancho), 7,59 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 6,85 (1H, s), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 323 (M + H)⁺.

Ejemplo 29

- 30 2-(1-butoxi)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-35)
- El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-15,
- 35 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,73 (1H, s ancho), 8,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,06 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 6,8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,28 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 2,0 Hz), 4,48 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,79 (2H, tt, J = 7,8 Hz, 6,8 Hz), 1,49 (2H, tq, J = 7,8 Hz, 7,3 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz).
ES-MS (m/z): 379 (M + H)⁺.

Ejemplo 30

- 40 2-(2-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-36)
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando ácido 2-(2-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico.
- 45 ES-MS (m/z): 401 (M + H)⁺.

Ejemplo 31

- 50 2-(2-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-37)
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 2-(2-clorofenil)-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico.
- 55 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,30 (1H, s ancho), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09-8,07 (2H, m), 7,93 (1H, m), 7,81-7,75 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,59-7,55 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 419 ($^{37}CIM + H$)⁺, 417 ($^{35}CIM + H$)⁺.

Ejemplo 32

- 60 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-hidroxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-38)
- La 2-(2-acetoxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 2-(2-acetoxifenil)quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de

Referencia 14 en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarbóxico, y se desprotegió con carbonato de potasio para obtener el compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 14,27 (1H, s ancho), 12,92 (1H, s ancho), 8,70 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,92 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, 8,3 Hz, 1,5 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, 8,3 Hz, 1,5 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 8,3 Hz, 8,3 Hz, 1,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,05-7,01 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz).

ES-MS (m/z): 399 (M+H) $^+$.

Ejemplo 33

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-nitrofenil)-4-quinolincarbóxamida (compuesto la-39)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 2-(2-nitrofenil)-4-quinolincarbóxico descrito en el Ejemplo de Referencia 7, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarbóxico, HATU, y HOAt, respectivamente.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,32 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,26 (1H, s), 8,10-8,08 (2H, m), 8,04-8,02 (2H, m), 7,93-7,89 (2H, m), 7,80-7,77 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 427 (M+H) $^+$.

Ejemplo 34

2-(2-aminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarbóxamida (compuesto la-40)

El compuesto la-39 se sometió a reducción catalítica por medio de un método de rutina para obtener el compuesto del título.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,36 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,1 Hz), 7,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,85 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz, 1,1 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, 7,4 Hz, 1,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,19 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz, 1,1 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,1 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 6,70 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, 7,4 Hz, 1,1 Hz).

ES-MS (m/z): 398 (M+H) $^+$.

Ejemplo 35

2-(3-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarbóxamida (compuesto la-41)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-46 descrito más adelante utilizando el ácido 2-(3-clorofenil)-4-quinolincarbóxico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarbóxico.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,56 (1H, s), 8,42 (1H, s), 8,33 (1H, m), 8,28 (1H, d ancho, J = 8,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 6,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 6,8 Hz), 7,65-7,61 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 419 ($^{37}\text{Cl} + \text{H}$) $^+$, 417 ($^{35}\text{Cl} + \text{H}$) $^+$.

Ejemplo 36

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-metoxifenil)-4-quinolincarbóxamida (compuesto la-42)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 2-(3-metoxifenil)-4-quinolincarbóxico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarbóxico.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,84 (1H, ancho), 8,50 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95-7,86 (3H, m), 7,72 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 2,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 2,0 Hz), 3,90 (3H, s).

ES-MS (m/z): 413 (M + H) $^+$.

Los siguientes compuestos la-43 y la-44 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarbóxico.

Ejemplo 37

2-(3-cianofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarbóxamida (compuesto la-43)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,81 (1H, s), 8,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,65 (1H, s), 8,30 (1H, s ancho), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, s), 8,04 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,93 (1H, m), 7,84 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,32 (1H, s), 6,83 (1H, dd, J =

3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 408 (M + H)⁺.

Ejemplo 38

5 2-(3-terc-butoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincaboxamida (compuesto la-44)

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,95 (1H, s ancho), 8,69 (1H, s ancho), 8,60 (1H, ancho), 8,30 (1H, ancho), 8,19-8,15 (2H, m), 7,94-7,67 (4H, m), 7,42 (1H, s ancho), 6,93 (1H, s ancho), 1,76 (9H, s).
ES-MS (m/z): 483 (M + H)⁺.

Ejemplo 39

15 2-(3-carboxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincaboxamida (compuesto la-45)

El compuesto la-44 se trató con ácido trifluoroacético para obtener el compuesto del título.
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,83 (1H, ancho), 8,92 (1H, s), 8,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,55 (1H, s), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,75-7,71 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
20 ES-MS (m/z): 427 (M + H)⁺.

Ejemplo 40

25 2-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincaboxamida (compuesto la-46)

El 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (57 mg, 0,38 mmoles) disponible comercialmente, HOAt (51 mg, 0,37 mmoles), HATU (143 mg, 0,38 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (87 μL, 0,50 mmoles) se añadieron a una solución en DMF (2 mL) de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincaboxílico disponible comercialmente (67 mg, 0,25 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción, se le añadió agua, y el sólido depositado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua y a continuación con metanol y cloruro de metileno por este orden. El sólido obtenido se secó para obtener el compuesto del título (61 mg, 0,15 mmoles).
30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,50 (1H, s), 8,42 (2H, dd, J = 8,5 Hz, 5,1 Hz), 8,25 (1H, d ancho, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,88 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,45-7,42 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
35 ES-MS (m/z): 401 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-47 y la-48 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincaboxílico.

Ejemplo 41

40 2-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincaboxamida (compuesto la-47)

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,84 (1H, s ancho), 8,52 (1H, s), 8,40 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d ancho, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,2 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 419 (³⁷ClM + H)⁺, 417 (³⁵ClM + H)⁺.

Ejemplo 42

50 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metilfenil)-4-quinolincaboxamida (compuesto la-48)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,83 (1H, ancho), 8,47 (1H, s), 8,29-8,25 (3H, m), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 7,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 7,3 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 2,42 (3H, s).
55 ES-MS (m/z): 397 (M + H)⁺.

Ejemplo 43

60 2-(4-difluorometoxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincaboxamida (compuesto la-49)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido 2-(4-difluorometoxifenil)-4-quinolincaboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincaboxílico.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,49 (1H, s), 8,43 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, d ancho, J = 7,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 6,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 7,4 Hz), 7,41-7,39 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 73,6 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
ES-MS (m/z): 449 (M + H) $^+$.

- 5 Ejemplo 44
N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-hidroxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-50)
- 10 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-38 utilizando el ácido 2-(4-acetoxifenil)quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 15 en lugar de ácido 2-(2-acetoxifenil)quinolincarboxílico.
- 15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,79 (1H, s ancho), 9,94 (1H, s ancho), 8,60 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 7,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 7,8 Hz), 7,26 (1H, s), 6,95 (2H, dd, J = 7,8 Hz, 1,5 Hz), 6,80 (1H, s).
ES-MS (m/z): 399 (M+H) $^+$.

Los siguientes compuestos la-51 y la-52 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

- 20 Ejemplo 45
N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metoxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-51)
- 25 ES-MS (m/z): 413 (M + H) $^+$.

- Ejemplo 46
30 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-nitrofenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-52)
- RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,64 (3H, m), 8,46 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,08 (1H, s ancho), 7,94 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).
35 ES-MS (m/z): 428 (M+H) $^+$.

- Ejemplo 47
40 2-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-53)
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 2-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico.
- 45 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,66 (1H, s), 8,52 (2H, ancho), 8,32-8,14 (5H, m), 7,97 (1H, ancho), 7,75 (1H, ancho), 7,38 (1H, s ancho), 6,92 (1H, s ancho), 1,76 (9H, s).
ES-MS (m/z): 483 (M + H) $^+$.

- Ejemplo 48
50 2-(4-carboxifenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-54)
- El compuesto la-53 se trató con ácido trifluoroacético para obtener el compuesto del título.
- 55 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 12,82 (1H, s ancho), 8,56 (1H, s), 8,48 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).
ES-MS (m/z): 427 (M + H) $^+$.

- Ejemplo 49
60 trifluoroacetato de N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-sulfamoilfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-55)
- El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 2-(4-sulfamoilfenil)-4-quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 12 en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico.

ES-MS (m/z): 462 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-56 a la-58 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico.

5 Ejemplo 50

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2,4-dimetilfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-56)

10 ES-MS (m/z): 411 (M + H)⁺.

Ejemplo 51

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3,4-dimetoxifenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-57)

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,48 (1H, s), 8,20 (1H, d ancho, J = 8,5 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,98-7,96 (2H, m), 7,86 (1H, m), 7,67 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 3,94 (3H, s), 3,88 (3H, s).

ES-MS (m/z): 443 (M + H)⁺.

20 Ejemplo 52

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3,4-metilendioxfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-58)

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,43 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, s), 7,94-7,93 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,31 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,15 (2H, s).

ES-MS (m/z): 427 (M + H)⁺.

30 Ejemplo 53

2-ciclopropil-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-59)

35 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando ácido 2-ciclopropil-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico.

ES-MS (m/z): 347 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-60 a la-62 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico.

40 Ejemplo 54

N-(5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(1-naftil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-60)

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,33 (1H, d ancho, J = 7,9 Hz), 8,28 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15 (1H, s), 8,12-8,08 (2H, m), 8,06 (1H, dd, J = 1,7 Hz), 7,94-7,87 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,62-7,55 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 433 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 55

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(6-metoxi-2-naftil)-quinolincarboxamida (compuesto la-61)

ES-MS (m/z): 463 (M + H)⁺.

55 Ejemplo 56

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-piridil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-62)

60 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,85 (1H, s), 8,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,29 (1H, s ancho), 8,25 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,09 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,93 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,33 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 384 (M + H)⁺.

Ejemplo 57

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(3-piridil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-63)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 2-(3-piridil)-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico. ES-MS (m/z): 384 (M + H)⁺.

10 Los siguientes compuestos la-64 y la-65 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico.

Ejemplo 58

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(5-metil-2-furil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-64)

- 15 ES-MS (m/z): 387 (M + H)⁺.

Ejemplo 59

- 20 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-trans-estiril-4-quinolincarboxamida (compuesto la-65)

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,26 (1H, s), 8,18 (1H, s ancho), 8,12-8,09 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 7,4 Hz), 7,78 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 7,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,47 (2H, dd, J = 7,9 Hz, 7,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,33 (1H, s ancho), 6,83 (1H, s ancho).

- 25 ES-MS (m/z): 409 (M + H)⁺.

Ejemplo 60

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-66)

- 30 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 3-metil-2-fenil-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico. RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,10-8,01 (2H, m), 7,87-7,49 (8H, m), 7,24 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,77 (1H, s ancho), 2,38 (3H, s). ES-MS (m/z): 397 (M + H)⁺.

Ejemplo 61

6-fluoro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-67)

- 40 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido 6-fluoro-2-fenil-4-quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 17, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

45 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 12,71 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,23-8,35 (3H, m), 8,07 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,51-7,60 (3H, s), 7,31 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 1,8 Hz). FAB-MS (m/z): 401 (M + H)⁺.

Ejemplo 62

6-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-68)

- 50 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 6-bromo-2-fenil-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico. ES-MS (m/z) : 463 (⁸¹BrM + H)⁺, 461 (⁷⁹BrM + H)⁺.

Ejemplo 63

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-yodo-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-69)

- 60 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido 6-yodo-2-fenil-4-quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 18, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 8,69 (1H, s ancho), 8,54 (1H, s), 8,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,63-7,56 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 509 (M + H)⁺.

Ejemplo 64

5 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-metil-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-70)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-31 utilizando el ácido 6-metil-2-fenil-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico.

ES-MS (m/z): 397 (M + H)⁺.

10 Los siguientes compuestos la-71 a la-73 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente, la amina disponible comercialmente, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

15 Ejemplo 65

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-71)

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,64 (1H, s), 8,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,31 (1H, s ancho), 8,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,3 Hz), 7,64-7,57 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 467 (M + H)⁺.

Ejemplo 66

25 7-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-72)

30 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,91 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,34 (2H, d, J = 6,2 Hz), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,07 (1H, s), 7,73 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,1 Hz), 7,59 (3H, d, J = 7,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 1,8 Hz).

FAB-MS (m/z): 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 67

35 8-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-73)

40 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 12,90 (1H, s), 8,62 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,07 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,57-7,70 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 1,8 Hz),

FAB-MS (m/z): 417 (M + H)⁺.

Ejemplo 68

6,8-dicloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-74)

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido 6,8-dicloro-2-fenil-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 8,68 (1H, s), 8,42 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,33 (1H, s ancho), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,63-7,59 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz).

ES-MS (m/z): 453 (³⁷Cl³⁵ClM + H)⁺, 451 (³⁵Cl³⁵ClM + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-75 y la-76 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-16 utilizando el compuesto la-69 en lugar del compuesto la-12 y el ácido borónico correspondiente en lugar de ácido 3-nitrofenilborónico.

55 Ejemplo 69

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2,6-difenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-75)

60 ES-MS (m/z): 459 (M + H)⁺.

Ejemplo 70

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-(4-piridil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-76)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 9,33 (1H, s ancho), 8,50 (3H, ancho), 8,24-8,09 (4H, m ancho), 7,86 (1H, s ancho), 7,69 (2H, s ancho), 7,57-7,51 (3H, m ancho), 7,09 (1H, s ancho), 6,68 (1H, s ancho).
ES-MS (m/z): 460 (M + H) $^+$.

- 5 Los siguientes compuestos la-77 y la-78 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido carboxílico correspondiente en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarcboxílico.

Ejemplo 71

- 10 6-cloro-2-(4-clorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-77)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,54 (1H, s), 8,47 (1H, s ancho), 8,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 2,0 Hz).

- 15 ES-MS (m/z): 453 ($^{37}Cl^{35}ClM + H$) $^+$, 451 ($^{35}Cl^{35}ClM + H$) $^+$.

Ejemplo 72

- 20 6-bromo-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(5-metil-2-tienil)-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-78)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,49 (1H, s ancho), 8,37 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,92-7,86 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,5 Hz), 2,53 (3H, s).

ES-MS (m/z): 483 ($^{81}BrM + H$) $^+$, 481 ($^{79}brum + H$) $^+$.

- 25 Los siguientes compuestos la-79 a la-83 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente y la amina disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarcboxílico y 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol, respectivamente.

Ejemplo 73

- 30 8-cloro-2-(2-furil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-79)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,36 (1H, s), 8,14 (1H, s ancho), 8,07-8,04 (3H, m), 7,63 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,31 (1H, s), 6,80 (2H, s ancho).

- 35 ES-MS (m/z): 409 ($^{37}clam + H$) $^+$, 407 ($^{35}ClM + H$) $^+$.

Ejemplo 74

- 40 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-7-metil-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-80)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,41 (1H, s), 8,35 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,17 (1H, d ancho, J = 8,5 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,00 (1H, s), 7,62-7,54 (4H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 3,4 Hz, 1,7 Hz), 2,59 (3H, s).

ES-MS (m/z): 397 (M + H) $^+$.

- 45 [Ejemplo de Producción 11]

N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-81)

- 50 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,45 (1H, s), 8,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,20-8,18 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 7,4 Hz), 7,62-7,56 (3H, m), 2,55 (3H, s).

ES-MS (m/z): 331 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 12]

- 55 N-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-82)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,50 (1H, s ancho), 8,45 (1H, s), 8,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,20-8,18 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 6,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,62-7,54 (3H, m), 2,90 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,4 Hz).

- 60 ES-MS (m/z): 345 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 13]

N-(5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarcboxamida (compuesto la-83)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,53 (1H, ancho), 8,43 (1H, s), 8,34 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,18-8,16 (2H, m), 7,86 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,61-7,52 (3H, m), 7,41-7,29 (5H, m), 4,30 (2H, s).
ES-MS (m/z): 407 (M + H) $^+$.

- 5 Los siguientes compuestos la-84 y la-85 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando la amina disponible comercialmente correspondiente en lugar de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

[Ejemplo de Producción 14]

- 10 N-[5-(5-nitro-2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-84)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,60 (1H, s), 8,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,90 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,64-7,58 (3H, m).

- 15 [Ejemplo de Producción 15]

N-(5-etoxicarbonil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-85)

- 20 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,49 (1H, s), 8,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 7,4 Hz), 7,63-7,56 (3H, m), 4,46 (2H, q, J = 6,8 Hz), 1,37 (3H, t, J = 6,8 Hz).
ES-MS (m/z): 389 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 16]

- 25 N-(5-morfolino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-86)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando disponible comercialmente 2-amino-5-morfolino-1,3,4-oxadiazol en lugar de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

- 30 RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 8,45-8,10 (5H, m ancho), 7,72-7,42 (5H, m ancho), 4,24-3,49 (8H, m ancho).
ES-MS (m/z): 402 (M + H) $^+$.

Ejemplo 75

- 35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-hidroxi-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-87)

Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1,5 mL) en pequeñas porciones a una solución en metanol (6,7 mL) de un compuesto la-91 (0,1476 g, 0,335 mmoles) descrito más adelante, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se sometió a extracción con diclorometano, se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se fraccionó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto del título (0,0856 g, 0,215 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

- 45 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,74 (1H, s ancho), 10,31 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,32-8,28 (2H, m), 8,08-8,03 (2H, m), 7,59-7,48 (4H, m), 7,41 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,82 (1H, m).
ES-MS (m/z): 399 (M + H) $^+$.

Ejemplo 76

- 50 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-88)

Se añadieron dimetilaminoetanol (0,0334 g, 0,375 mmoles) y trifetilfosfina (0,0984 g, 0,375 mmoles) a una solución en tetrahidrofurano (5,0 mL) del compuesto la-87 (0,0996 g, 0,250 mmoles). A la mezcla se le añadió una solución en tolueno (171 μ L) de 2,2 mmoles/L éster dietílico de ácido azodicarboxílico en pequeñas porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se fraccionó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto del título (0,0434 g, 0,0924 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

- 55 RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 8,66 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,52 (1H, s), 8,17-8,15 (2H, m), 8,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,61 (1H, s), 7,50-7,54 (2H, m), 7,46-7,44 (1H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,56 (1H, s), 4,33 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,44 (6H, s).
60 ES-MS (m/z): 470 (M + H) $^+$.

Ejemplo 77

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(2-metoxietoxi)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-89)

- 5 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-88 utilizando metoxietanol en lugar de dimetilaminoetanol.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 8,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,58 (1H, s), 8,17-8,15 (2H, m), 8,12-8,09 (1H, m), 7,60 0 (1H, s), 7,54-7,45 (3H, m), 7,37-7,34 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,53 (1H, s), 4,29 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,88 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,41 (3H, s).
 10 ES-MS (m/z): 457 (M + H)⁺.

Ejemplo 78

6-benciloxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-90)

- 15 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-88 utilizando alcohol bencílico en lugar de dimetilaminoetanol.
 RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 8,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,64 (1H, s), 8,18-8,11 (3H, m), 7,57-7,32 (10H, m), 7,17 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,51 (1H, m), 5,26 (2H, s).
 20 ES-MS (m/z): 489 (M + H)⁺.

Ejemplo 79

6-acetoxi-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-91)

- 25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el ácido 6-acetoxi-2-fenil-4-quinolincarboxílico descrito en el Ejemplo de Referencia 21 en lugar de ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico.
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 12,7,3 (1H, s ancho), 8,55 (1H, s), 8,35-8,23 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,08-8,03 (1H, m), 7,70 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,6 Hz), 7,64-7,54 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 3,5 Hz, 1,8 Hz), 2,35 (3H, s).
 30 ES-MS (m/z): 441 (M + H)⁺.

- 35 Los siguientes compuestos la-92 a la-94 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente, HBTU, y HOBt en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

Ejemplo 80

- 40 6-acetilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-92)

- RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 10,28 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 3,4 Hz), 8,07 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,50-7,41 (3H, m), 7,08 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 1,8 Hz), 2,08 (3H, s).
 45 FAB-MS (m/z): 440 (M + H)⁺.

Ejemplo 81

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-propionilamino-4-quinolincarboxamida (compuesto la-93)

- 50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 10,19 (1H, s), 8,82 (1H, s), 8,08-8,20 (4H, m), 8,00 (1H, s), 7,91 (1H, s), 7,51-7,45 (3H, m), 7,05 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 1,8 Hz), 2,38 (2H, q, J = 7,6 Hz), 1,09 (3H, t, J = 7,6 Hz).
 FAB-MS (m/z): 454 (M + H)⁺.

- 55 Ejemplo 82

6-butilamino-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-94)

- 60 RMN H^1 ($DMSO-d_6$) δ : 10,24 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,21 (2H, d, J = 7,0 Hz), 8,08-8,03 (2H, m), 8,01 (1H, s), 7,55-7,46 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 1,8 Hz), 2,34 (2H, q, J = 8,3 Hz), 1,66-1,56 (2H, m), 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz).
 FAB-MS (m/z): 468 (M + H)⁺.

Ejemplo 83

6-ciano-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-95)

5 Se añadieron HOBt (0,0351 g, 0,260 mmoles) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (0,0460 g, 0,240 mmoles) a una solución en dimetilformamida (5,0 mL) de ácido 6-ciano-2-fenil-4-quinolincarboxílico (0,0548 g, 0,200 mmoles) descrito en el Ejemplo de Referencia 22 y trietilamina (0,0223 g, 0,220 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esto se le añadió 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol (0,0332 g, 0,220 mmoles) asequible comercialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se sometió a extracción con diclorometano, se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se fraccionó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto del título (0,001 g, 0,0024 mmoles) como una sustancia amorfa.

ES-MS (m/z): 408 (M + H)⁺.

15 Los siguientes compuestos la-96 a la-100 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-16 utilizando el compuesto la-69 en lugar del compuesto la-12 y el ácido borónico correspondiente en lugar de ácido 3-nitrofenilborónico.

20 Ejemplo 84

6-(2-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-96)

ES-MS (m/z): 477 (M + H)⁺.

25 Ejemplo 85

6-(4-fluorofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-97)

30 ES-MS (m/z): 477 (M + H)⁺.

Ejemplo 86

35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(4-hidroxifenil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-98)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,15 (2H, s ancho), 8,43 (1H, s ancho), 8,19 (2H, d ancho, J = 6,8 Hz), 8,10 (1H, d ancho, J = 8,3 Hz), 7,98 (1H, d ancho, J = 6,8 Hz), 7,82 (1H, s ancho), 7,60 (2H, d ancho, J = 8,3 Hz), 7,53-7,45 (3H, m), 7,04 (1H, s ancho), 6,83 (2H, d ancho, J = 8,3 Hz), 6,66 (1H, s ancho).

ES-MS (m/z) : 475 (M + H)⁺.

40 Ejemplo 87

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(3-tienil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-99)

45 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,30 (1H, s ancho), 8,47 (1H, s ancho), 8,19 (2H, d ancho, J = 7,3 Hz), 8,09 (2H, s ancho), 7,85-7,84 (2H, s ancho), 7,59 (1H, s ancho), 7,54-7,47 (4H, m), 7,07 (1H, s ancho), 6,67 (1H, s ancho).

ES-MS (m/z): 465 (M + H)⁺.

Ejemplo 88

50 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-(3-piridil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-100)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 9,34 (1H, s ancho), 8,98 (1H, s ancho), 8,50 (2H, s ancho), 8,21 (2H, d ancho, J = 7,3 Hz), 8,17 (1H, d ancho, J = 8,8 Hz), 8,07 (2H, s ancho), 7,81 (1H, s ancho), 7,54-7,49 (3H, m), 7,34 (1H, ancho), 7,02 (1H, s ancho), 6,65 (1H, s ancho).

ES-MS (m/z): 460 (M + H)⁺.

Ejemplo 89

60 2-(2-acetilaminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-101)

El compuesto la-40 se acetiló por medio de un método de rutina para obtener el compuesto del título.

ES-MS (m/z): 440 (M + H)⁺.

Ejemplo 90

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-metanosulfonilaminofenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-102)

5 El compuesto la-40 se sometió a metanosulfonilación por medio de un método de rutina para obtener el compuesto del título.

ES-MS (m/z): 476 (M + H)⁺.

Ejemplo 91

10

2-(4-aminofenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-103)

El compuesto la-52 se sometió a reducción catalítica por medio de un método de rutina para obtener el compuesto del título.

15 ES-MS (m/z): 398 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-104 y la-105 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente, HBTU, y HOBT en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico, HATU, y HOAt, respectivamente.

20

Ejemplo 92

2-(4-acetilfenil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto la-104)

25 ES-MS (m/z): 425 (M + H)⁺.

Ejemplo 93

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metiltofenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-105)

30

ES-MS (m/z): 429 (M + H)⁺.

Ejemplo 94

35 N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(4-metanosulfonilfenil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-106)

El compuesto la-105 se oxidó con mCPBA para obtener el compuesto del título.

ES-MS (m/z): 461 (M + H)⁺.

40 Los siguientes compuestos la-107 a la-120 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente y la amina disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico y 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol, respectivamente.

[Ejemplo de Producción 17]

45

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-(2-tienil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-107)

ES-MS (m/z): 389 (M + H)⁺.

50 Ejemplo 95

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6,8-dimetil-2-(5-metil-2-tienil)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-108)

ES-MS (m/z): 431 (M + H)⁺.

55

Ejemplo 96

2-(5-etil-2-tienil)-N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6,8-dimetil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-109)

60 ES-MS (m/z): 445 (M + H)⁺.

Ejemplo 97

6-cloro-2-fenil-N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-quinolincarboxamida (compuesto la-110)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,59 (1H, s), 8,41 (1H, s ancho), 8,37 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,01-8,00 (2H, m), 7,91 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,3 Hz), 7,65-7,57 (6H, m).
ES-MS (m/z): 429 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 427 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

5 Ejemplo 98

N-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-111)

10 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,86 (1H, ancho), 8,65 (1H, s), 8,39-8,32 (4H, m), 8,01-8,00 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,65-7,56 (6H, m).
ES-MS (m/z): 477 (M + H) $^+$.

Ejemplo 99

15 6-cloro-N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-112)

20 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,58 (1H, s), 8,40-8,36 (3H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,95 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,1 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 7,9 Hz, 7,9 Hz, 1,1 Hz), 7,63-7,57 (3H, m).
ES-MS (m/z): 463 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 461 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

Ejemplo 100

25 N-[5-(2-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-113)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 12,95 (1H, ancho), 8,65 (1H, s), 8,39-8,32 (4H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,72 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,65-7,57 (3H, m).
ES-MS (m/z): 513 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 511 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

30 Ejemplo 101

6-cloro-N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-114)

35 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,58 (1H, s), 8,41 (1H, s ancho), 8,36 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,3 Hz), 7,72 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,53-7,57 (3H, m).
ES-MS (m/z): 463 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 461 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

Ejemplo 102

40 N-[5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-115)

ES-MS (m/z): 513 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 511 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

Ejemplo 103

45 6-cloro-N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-116)

50 RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,58 (1H, s), 8,39 (1H, s ancho), 8,36 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,95-7,90 (3H, m), 7,63-7,57 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 9,1 Hz), 3,87 (3H, s).
ES-MS (m/z): 459 ($^{37}CIM + H$) $^+$, 457 ($^{35}CIM + H$) $^+$.

Ejemplo 104

55 N-[5-(4-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto la-117)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,65 (1H, s), 8,39 (2H, d, J = 7,4 Hz), 8,35-8,33 (2H, m), 7,95 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (1H, m), 7,65-7,59 (3H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (3H, s).
ES-MS (m/z): 507 (M + H) $^+$.

60 Ejemplo 105

6-cloro-N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto la-118)

ES-MS (m/z): 472 (M + H) $^+$.

Ejemplo 106

N-[5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincaboxamida (compuesto la-119)

5 ES-MS (m/z): 522 (M + H)⁺.

Ejemplo 107

N-[5-(3-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincaboxamida (compuesto la-120)

10 RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 12,82 (1H, ancho), 8,64 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,43-8,37 (2H, m), 8,33 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,98 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64-7,58 (3H, m), 7,02 (1H, s).
ES-MS (m/z): 467 (M + H)⁺.

15 Ejemplo 108

6-cloro-2-fenil-N-[5-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-4-quinolincaboxamida (compuesto la-121)

20 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis de un compuesto la-122 descrito más adelante utilizando la 4-(6-cloro-2-fenil-4-quinolincarbonil)-1-(2-tiofenocarbonil)tiosemicabazida descrita en el Ejemplo de Referencia 37 en lugar de 4-(2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarbonil)-1-(2-tiofenocarbonil)tiosemicabazida.

ES-MS (m/z): 435 (³⁷CIM + H)⁺, 433(³⁵CIM + H)⁺.

25 Ejemplo 109

2-fenil-N-[5-(2-tienil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-trifluorometoxi-4-quinolincaboxamida (compuesto la-122)

30 Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (32,7 mg, 0,17 mmoles) a una solución en piridina (2 mL) de 4-(2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarbonil)-1-(2-tiofenocarbonil)tiosemicabazida (70 mg, 0,14 mmoles) descrita en el Ejemplo de Referencia 28, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró. Después de eso, se añadió agua al residuo, y el cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (16 mg, 0,03 mmoles).

35 ES-MS (m/z): 483 (M + H)⁺.

Los siguientes compuestos la-123 a la-130 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto la-122 utilizando la tiosemicabazida correspondiente en lugar de 4-(2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarbonil)-1-(2-tiofenocarbonil)tiosemicabazida.

40 [Ejemplo de Producción 18]

N-[5-(3-metil-2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincaboxamida (compuesto la-123)

45 ES-MS (m/z): 397 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Producción 19]

N-[5-(5-metil-2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincaboxamida (compuesto la-124)

50 ES-MS (m/z): 397 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Producción 20]

55 N-[5-(4,5-dimetil-2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincaboxamida (compuesto la-125)

ES-MS (m/z): 411 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Producción 21]

60 N-[5-(2-benzofuril)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincaboxamida (compuesto la-126)

ES-MS (m/z): 433 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Producción 22]

N-[5-(2-metil-4-tiazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ia-127)

5 ES-MS (m/z): 414 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Producción 23]

N-[5-(2,4-dimetil-5-tiazolil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ia-128)

10 ES-MS (m/z): 427 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Producción 24]

15 N-[5-(3-metoxifenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ia-129)

ES-MS (m/z): 423 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Producción 25]

20 N-(5-cianometil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ia-130)

ES-MS (m/z): 356 (M+H)⁺.

25 [Ejemplo de Producción 26]

N-[5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-N-metil-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ia-131)

30 El compuesto Ia-1 (620 mg, 1,62 mmoles) se añadió a una suspensión en DMF (20 mL) de hidruro de sodio al 60% (102 mg, 2,55 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió a esto yoduro de metilo (434 µL, 6,97 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró. Después de eso, se añadió agua al residuo. La mezcla se sometió a extracción con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título.

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,10 (2H, dd, J = 7,9 Hz, 1,2 Hz), 7,87-7,86 (2H, m), 7,77 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,3 Hz, 1,2 Hz), 7,58 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,3 Hz, 1,2 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,43 (1H, s ancho), 7,26-7,24 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 3,7 Hz, 1,8 Hz), 3,77 (3H, s).

40 ES-MS (m/z): 397 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Producción 27]

N-[5-(2-tetrahidrofuril)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ia-132)

45 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-122 utilizando la 4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)-1-(2-tetrahidrofuranarbonil)tiosemicarbazida descrita en el Ejemplo de Referencia 38 en lugar de 4-(2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarbonil)-1-(2-tiofenocarbonil)tiosemicarbazida.

ES-MS (m/z): 387 (M + H)⁺.

50 Los siguientes compuestos Ib-1 a Ib-5 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando el cloruro de ácido carboxílico correspondiente y la amina disponible comercialmente en lugar de cloruro de 2-fenil-4-quinolincarbonilo y 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

[Ejemplo de Producción 28]

55 2-fenil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-4-quinolincarbonamida (compuesto Ib-1)

RMN H¹ (DMSO-d₆) δ: 9,35 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,24-8,19 (2H, m), 7,88 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,2 Hz), 7,63-7,54 (3H, m).

60 ES-MS (m/z): 333 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Producción 29]

N-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarbonamida (compuesto Ib-2)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 13,86 (1H, s ancho), 8,54 (1H, s), 8,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 7,3 Hz), 7,63-7,54 (3H, m). ES-MS (m/z): 413 ($^{81}\text{BrM} + \text{H}$) $^+$, 411 ($^{79}\text{BrM} + \text{H}$) $^+$.

5 [Ejemplo de Producción 30]

N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-3)

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,57 (1H, s), 8,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06-8,03 (2H, m), 7,89 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,64-7,55 (5H, m), 7,39 (1H, m).
ES-MS (m/z): 409 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 31]

15 N-[5-(2-furil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-4)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,57 (1H, s), 8,39 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02 (1H, s), 7,89 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,64-7,54 (3H, m), 7,32 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,79 (1H, m).
ES-MS (m/z): 399 (M + H) $^+$.

20

[Ejemplo de Producción 32]

2-fenil-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-5)

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,72 (2H, dd, J = 4,6 Hz, 1,7 Hz), 8,52 (1H, s), 8,32 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,96 (2H, d, J = 4,6 Hz, 1,7 Hz), 7,83 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,57-7,48 (3H, m).
ES-MS (m/z): 410 (M + H) $^+$.

30 Los siguientes compuestos Ib-6 a Ib-10 se sintetizaron de acuerdo con el método de síntesis del compuesto Ia-46 utilizando el ácido carboxílico correspondiente y la amina disponible comercialmente en lugar de ácido 2-(4-fluorofenil)-4-quinolincarboxílico y 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol, respectivamente.

[Ejemplo de Producción 33]

35 N-[5-(2-tetrahidrofuril)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-6)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,52 (1H, s), 8,38 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,24-8,19 (2H, m), 7,89 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,9 Hz, 1,1 Hz), 7,71 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 7,9 Hz, 1,1 Hz), 7,63-7,55 (3H, m), 5,33 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 5,7 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 14,7 Hz, 8,5 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 14,7 Hz, 6,8 Hz), 2,45 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,07-1,98 (2H, m).
ES-MS (m/z): 403 (M + H) $^+$.

40

Ejemplo 110

2-fenil-6-cloro-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-7)

45 RMN ^1H (500M Hz, DMSO- d_6) δ : 8,77 (2H, d, J = 5,7 Hz), 8,66 (1H, s), 8,47 (1H, s ancho), 8,38 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,01 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,3 Hz), 7,64-7,58 (3H, m).
ES-MS (m/z): 446 ($^{37}\text{ClM} + \text{H}$) $^+$, 444 ($^{35}\text{ClM} + \text{H}$) $^+$.

50 Ejemplo 111

2-fenil-N-[5-(4-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-8)

55 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 8,78 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,73 (1H, s), 8,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 8,36-8,33 (2H, m), 8,03 (2H, dd, J = 6,3 Hz, 1,1 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,65-7,59 (3H, m).
ES-MS (m/z): 494 (M + H) $^+$.

Ejemplo 112

60 6-cloro-N-[5-(2-furil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenil-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-9)

Ejemplo 113

N-[5-(2-furil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxamida (compuesto Ib-10)

Los siguientes compuestos Ic-1 y Ic-2 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo de Producción 1 utilizando la amina disponible comercialmente correspondiente en lugar de 2-amino-5-(2-furil)-1,3,4-oxadiazol.

[Ejemplo de Producción 34]

5 2-fenil-N-(1,3,4-triazol-2-il)-4-quinolincarboxamida (compuesto Ic-1)

RMN H^1 (DMSO- d_6) δ : 8,50 (1H, s), 8,31 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, ancho), 7,87 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, m), 7,61-7,53 (4H, m).

10 ES-MS (m/z): 316 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Producción 35]

15 N-(5-fenil-1,3,4-triazol-2-ilmetil)-2-fenil-4-quinolincarboxamida referencia (compuesto Ic-2)

RMN H^1 (CDCl $_3$) δ : 8,18-8,13 (2H, m), 8,06 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,93-7,90 (3H, m), 7,70 (1H, m), 7,50-7,35 (7H, m), 4,88 (2H, d, J = 5,5 Hz).

20 ES-MS (m/z): 406 (M + H) $^+$.

Ejemplo 114

Se prepara un comprimido por medio de un método de rutina utilizando una composición que consiste en 10 mg del compuesto (Ia-71), 70 mg de lactosa, 15 mg de almidón, 4 mg de poli(alcohol vinílico), y 1 mg de estearato de magnesio (100 mg en total).

25 Ejemplo 115

De acuerdo con un método de rutina, se añade agua destilada para inyectables a la composición que consiste en 70 mg del compuesto (Ia-53), 50 mg de aceite de soja purificado, 10 mg de lecitina de yema de huevo, y 25 mg de glicerina, de manera que el volumen total sea de 100 mL, y la mezcla se carga en un vial y a continuación se esteriliza calentando para preparar un inyectable.

[Ejemplo de Referencia 1]

35 Síntesis de 2-amino-5-(3-furil)-1,3,4-oxadiazol

Se añadió cloruro de tionilo (3 mL) a una solución en diclorometano (10 mL) de ácido 3-furancarboxílico (2,50 g, 22,3 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se separó mediante destilación. Después de eso, el residuo se concentró mediante la adición de tolueno y se añadió a una solución en THF (50 mL) de tiosemicarbazida (4,47 g, 49,1 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación para obtener 1-(3-furoil)tiosemicarbazida (3,03 g, 16,4 mmoles) (rendimiento: 74%).

45 Una solución en isopropanol (15 mL) de 1-(3-furoil)tiosemicarbazida (1,50 g, 8,10 mmoles), una solución acuosa de hidróxido de sodio de 4 mol/L (3,04 mL, 12,2 mmoles), y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (1,74 g, 6,09 mmoles) se añadieron a una solución acuosa de yoduro de potasio (3 mL) (403 mg, 2,43 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, se le añadieron una solución acuosa saturada de bisulfito de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se lavó con agua para obtener el compuesto del título (686 mg, 4,54 mmoles) (rendimiento: 56%).

50 RMN H^1 (CDCl $_3$ + DMSO- d_6) δ : 7,92 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,07 (2H, s ancho).

55 ES-MS (m/z): 152 (M + H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 2]

60 Síntesis de ácido 2-bromo-4-quinolincarboxílico

Se añadió oxí bromuro de fósforo (5,00 g, 17,4 mmoles) a ácido 2-hidroxi-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente (1,00 g, 5,29 mmoles), y la mezcla se calentó agitando a 90°C durante 4 horas. La solución de reacción se añadió a agua con hielo. A la mezcla, se le añadió cloruro de sodio, y el cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título.

[Ejemplo de Referencia 3]

Síntesis de éster metílico de ácido 2-cloro-4-quinolincarboxílico

- 5 Se añadieron carbonato de potasio (5,55 g, 40,2 mmoles) y yoduro de metilo (1,88 mL, 30,2 mmoles) a una solución en DMF (25 mL) de ácido 2-cloro-4-quinolincarboxílico disponible comercialmente (4,17 g, 20,1 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución de reacción se añadió a una solución en solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y el cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (3,53 g, 15,9 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 ES-MS (m/z): 224 (³⁷CIM + H)⁺, 222 (³⁵CIM + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 4]

- 15 Síntesis de éster bencílico de ácido 2-cloro-4-quinolincarboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 3 utilizando bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo.

20 ES-MS (m/z) : 300 (³⁷CIM + H)⁺, 298 (³⁵CIM + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 5]

Síntesis de ácido 2-(4-nitrofenil)-4-quinolincarboxílico

- 25 (1) Se añadieron PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (184 mg, 0,23 mmoles), fosfato de tripotasio (624 mg, 4,51 mmoles), y ácido 4-nitrofenilborónico (958 mg, 4,51 mmoles) a una mezcla disolvente en 1,4-dioxano (5 mL)/DMF (1 mL) de éster metílico de ácido 2-cloro-4-quinolincarboxílico (500 mg, 2,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3, y la mezcla se calentó agitando durante la noche a 85°C en atmósfera de argón. Después de concentrar la solución de reacción, al residuo, se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y cloruro de metileno, y la materia insoluble se filtró a través de celite. Después de eso, el residuo se sometió a extracción con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener éster metílico de ácido 2-(4-nitrofenil)-4-quinolincarboxílico (549 mg, 1,78 mmoles).
- 30 ES-MS (m/z): 309 (M + H)⁺.
- 35 (2) El éster metílico de ácido 2-(4-nitrofenil)-4-quinolincarboxílico obtenido anteriormente se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio para obtener el compuesto del título.
- ES-MS (m/z): 295 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 6]

- 40 Síntesis de ácido 2-(4-acetilfenil)-4-quinolincarboxílico

45 (1) Se añadieron PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (138 mg, 0,17 mmoles), fosfato de tripotasio (715 mg, 3,37 mmoles), y ácido 4-acetilfenilborónico (414 mg, 2,52 mmoles) a una mezcla disolvente en 1,4-dioxano (5 mL)/DMF (1 mL) de éster bencílico de ácido 2-cloro-4-quinolincarboxílico (500 mg, 1,68 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4, y la mezcla se calentó agitando a 85°C durante 10 horas en atmósfera de argón. Después de concentrar la solución de reacción, al residuo, se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y cloruro de metileno, y la materia insoluble se filtró a través de celite. Después de eso, el residuo se sometió a extracción con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó mediante destilación, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener éster bencílico de ácido 2-(4-acetilfenil)-4-quinolincarboxílico (434 mg, 1,14 mmoles). ES-MS (m/z) : 382 (M + H)⁺.

50 (2) El éster bencílico de ácido 2-(4-acetilfenil)-4-quinolincarboxílico obtenido anteriormente se hidrogenó utilizando paladio-carbono para obtener el compuesto del título.

55 ES-MS (m/z): 292 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 7]

- 60 Síntesis de ácido 2-(2-nitrofenil)-4-quinolincarboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 utilizando ácido 2-nitrofenilborónico en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.

ES-MS (m/z): 295 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 8]

Síntesis de ácido 2-(3-cianofenil)-4-quinolincarboxílico

- 5 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 utilizando ácido 3-cianofenilborónico en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.
ES-MS (m/z): 275 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 9]

- 10 Síntesis de ácido 2-(3-terc-butoxicarbonilfenil)-4-quinolincarboxílico

- El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 utilizando ácido 3-terc-butoxicarbonilfenilborónico en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.
15 ES-MS (m/z): 350 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 10]

- 20 Síntesis de el ácido 2-(4-cianofenil)-4-quinolincarboxílico

- El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 utilizando el ácido 4-cianofenilborónico correspondiente en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.
ES-MS (m/z) : 275 (M + H)⁺.

- 25 [Ejemplo de Referencia 11]

Síntesis de ácido 2-(4-terc-butoxicarbonilfenil)-4-quinolincarboxílico

- 30 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 utilizando ácido 4-terc-butoxicarbonilfenilborónico en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.
ES-MS (m/z): 350 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 12]

- 35 Síntesis de ácido 2-(4-sulfamoilfenil)-4-quinolincarboxílico

- El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 utilizando éster de pinacol de ácido 4-sulfamoilfenilborónico en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.
40 ES-MS (m/z): 329 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 13]

Síntesis de ácido 2-(4-metiltiofenil)-4-quinolincarboxílico

- 45 (1) El éster metílico de ácido 2-(4-metiltiofenil)-4-quinolincarboxílico se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 5 (1) utilizando ácido 4-metiltiofenilborónico en lugar de ácido 4-nitrofenilborónico.
ES-MS (m/z): 310 (M + H)⁺.

- (2) El éster metílico de ácido 2-(4-metiltiofenil)-4-quinolincarboxílico obtenido anteriormente se hidrolizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio para obtener el compuesto del título.
50 ES-MS (m/z): 296 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 14]

Síntesis de ácido 2-(2-acetoxifenil)-4-quinolincarboxílico

- 55 (1) El éster bencílico de ácido 2-(2-hidroxifenil)-4-quinolincarboxílico se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 6 (1) utilizando ácido 2-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 4-acetilfenilborónico.
ES-MS (m/z): 356 (M + H)⁺.

- 60 (2) Se añadió anhídrido acético (1 mL) a una solución en piridina (10 mL) del éster bencílico de ácido 2-(2-hidroxifenil)-4-quinolincarboxílico (1,09 g, 3,07 mmoles) obtenido anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución de reacción se concentró, y a continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener éster bencílico de ácido 2-(2-acetoxifenil)-4-quinolincarboxílico (940 mg, 2,34 mmoles).
ES-MS (m/z): 398 (M + H)⁺.

(3) Se añadió una suspensión de paladio-carbono al 10% hidratado en 50% (180 mg) en agua (1 mL) a una solución en metanol (10 mL) del éster bencílico de ácido 2-(2-acetoxifenil)-4-quinolincarboxílico (940 mg, 2,34 mmoles) obtenido anteriormente, y la mezcla se agitó durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto del título (610 mg, 1,99 mmoles).
ES-MS (m/z): 308 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 15]

10 Síntesis de ácido 2-(4-acetoxifenil)-4-quinolincarboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 14 utilizando ácido 4-hidroxifenilborónico en lugar de ácido 2-hidroxifenilborónico.
ES-MS (m/z): 308 (M + H)⁺.

15 [Ejemplo de Referencia 16]

Síntesis de ácido 2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxílico

20 Se añadió 5-trifluorometoxiisatina (5,66 g, 24,5 mmoles) disponible comercialmente en pequeñas porciones a una solución en etanol (75 mL) de hidróxido de potasio (85%, 3,60 g, 54,5 mmoles) enfriando con hielo. A la mezcla, se le añadió adicionalmente acetofenona (3,00 mL, 25,7 mmoles), y a continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de concentrar la solución de reacción, se le añadió agua al residuo, y a continuación se añadió a esto ácido clorhídrico concentrado (4,47 mL, 53,6 mmoles). El cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó. El cristal bruto se disolvió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se lavó con éter diisopropílico, y a continuación, se añadió ácido clorhídrico concentrado hasta que se depositó un cristal. El cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título (7,06 g, 21,2 mmoles) en forma de un polvo de color ocre.
ES-MS (m/z): 334 (M + H)⁺.

30 [Ejemplo de Referencia 17]

Síntesis de ácido 6-fluoro-2-fenil-4-quinolincarboxílico

35 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 16 utilizando 5-fluoroisatina en lugar de 5-trifluorometoxiisatina.
FAB-MS (m/z): 268 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 18]

40 Síntesis de ácido 6-yodo-2-fenil-4-quinolincarboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 16 utilizando 5-yodoisatina en lugar de 5-trifluorometoxiisatina.
ES-MS (m/z): 376 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 19]

Síntesis de 7-cloro-ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico

50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 16 utilizando 6-cloroisatina en lugar de 5-trifluorometoxiisatina.
FAB-MS (m/z): 284 (M+H)⁺.

55 [Ejemplo de Referencia 20]

Síntesis de ácido 7-bromo-2-fenil-4-quinolincarboxílico

60 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 16 utilizando 6-bromoisatina en lugar de 5-trifluorometoxiisatina.
FAB-MS (m/z) : 284 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 21]

Síntesis de 6-acetoxi-ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico

- 5 (1) Se añadieron cloruro de indio (0,4977 g, 2,25 mmoles) y piruvato de etilo (1,3064 g, 11,3 mmoles) a una solución en acetonitrilo (15,0 mL) de 4-bencilidenaminofenol (0,8875 g, 4,50 mmoles), y la mezcla se calentó agitando a 90°C durante 27 minutos con irradiación de microondas. A la solución de reacción, se le añadieron agua y solución salina saturada. La mezcla se sometió a extracción con diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el disolvente se separó mediante destilación para obtener éster etílico de ácido 6-hidroxi-2-fenil-4-quinolincarboxílico (0,264 g, 0,900 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 10 ES-MS (m/z): 294 (M + H)⁺.
- 15 (2) Una solución acuosa de hidróxido de sodio (0,3184 g/30,0 mL) se añadió a una solución en tetrahidrofurano (30,0 mL) de éster etílico de ácido 6-hidroxi-2-fenil-4-quinolincarboxílico (1,1120 g, 3,79 mmoles) obtenido anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadieron diclorometano (30,0 mL) y anhídrido acético (2,0 mL). La mezcla se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (1,0903 mg, 3,55 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 20 ES-MS (m/z): 308 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 22]

25 Síntesis de ácido 6-ciano-2-fenil-4-quinolincarboxílico

- 30 (1) Se añadieron cianuro de cinc (0,3394 g, 2,89 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,1647 g, 0,143 mmoles) a una solución en dimetilformamida (14,0 mL) de éster metílico de ácido 6-bromo-2-fenil-4-quinolincarboxílico (0,9749 g, 2,85 mmoles), y la mezcla se calentó agitando a 150°C durante 10 minutos con irradiación de microondas. A la solución de reacción, se le añadieron agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se sometió a extracción con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, y el disolvente se separó mediante destilación para obtener éster metílico de ácido 6-ciano-2-fenil-4-quinolincarboxílico (0,6614 g, 2,29 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 35 ES-MS (m/z): 289 (M + H)⁺.
- 40 (2) Una solución acuosa de hidróxido de sodio se añadió a una solución en tetrahidrofurano (20,0 mL) éster metílico de ácido 6-ciano-2-fenil-4-quinolincarboxílico (0,6354 g, 2,20 mmoles) obtenido anteriormente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se le añadió diclorometano. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y a continuación se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eso, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (0,5852 g, 2,13 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo pálido.
- 45 ES-MS (m/z): 275 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 23]

Síntesis de 6 ácido -nitro-2-fenil-4-quinolincarboxílico

- 50 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 16 utilizando 5-nitroisatina en lugar de 5-trifluorometoxisatina.
- FAB-MS (m/z): 295 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 24]

55 Síntesis de ácido 6-amino-2-fenilquinolin-4-carboxílico

- El ácido 6-nitro-2-fenil-4-quinolincarboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 se redujo con cloruro de estaño/ácido clorhídrico por medio de un método de rutina para obtener el compuesto del título.
- 60 FAB-MS (m/z): 265 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 25]

Síntesis de ácido 6-acetilamino-2-fenil-4-quinolincarboxílico

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 26 utilizando cloruro de acetilo en lugar de cloruro de propionilo.
FAB-MS (m/z): 307 (M+H)⁺.

5 [Ejemplo de Referencia 26]

Síntesis de ácido 2-fenil-6-propionilamino-4-quinolincarboxílico

10 El ácido 6-amino-2-fenilquinolin-4-carboxílico (378 mg, 1,4 mmoles) se suspendió en piridina (0,2 mL) y se añadieron gota a gota THF anhidro (25 mL), y cloruro de propionilo (370 mg, 4 mmoles) a la suspensión con agitación vigorosa. Después de 1,5 horas de reflujo, la solución de reacción se concentró a aproximadamente 10 mL. Al residuo, se le añadió acetato de etilo, y el precipitado depositado se recogió mediante filtración y se lavó con agua y éter etílico. El cristal se recrystalizó en ácido acético glacial para obtener el compuesto del título (362 mg, 1,13 mmoles) en forma de un polvo de color amarillo.

15 FAB-MS (m/z) : 321 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 27]

Síntesis de ácido 6-butirilamino- 2-fenil-4-quinolincarboxílico

20 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 26 utilizando cloruro de butirilo en lugar de cloruro de propionilo.
FAB-MS (m/z) : 335 (M+H)⁺.

25 [Ejemplo de Referencia 28]

Síntesis de 4-(2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxil)-1-(2-tiofenocarboxil)tiosemicarbazida

30 Se añadieron cloruro de oxalilo (129 µL, 1,50 mmoles) y cloruro de metileno (3 mL) a una solución en cloruro de metileno (2 mL) de ácido 2-fenil-6-trifluorometoxi-4-quinolincarboxílico (100 mg, 0,30 mmoles) descrito en el Ejemplo de Referencia 16, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eso, se añadió cloruro de oxalilo (129 µL, 1,50 mmoles), y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se disolvió en acetonitrilo anhidro (1 mL). A la solución, se le añadió tiocianato de potasio (146 mg, 1,50 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se le añadió 2-tiofenocarboxidrazida disponible comercialmente (64 mg, 0,45 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la solución de reacción, se le añadió metanol, y la mezcla se concentró. Al residuo, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y el cristal depositado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, se secó, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (71 mg, 0,14 mmoles).

40 ES-MS (m/z): 517 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 29]

45 Síntesis de 1-(3-metil-2-furoil)-4-(2-fenil-4-quinolincarboxil)tiosemicarbazida

(1) La 3-metilfuran-2-carboxidrazida se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 30 (1) descrito más adelante utilizando cloruro de 3-metilfuran-2-carboxil y carbazato de bencilo en lugar de cloruro de 5-metilfuran-2-carboxil y carbazato de terc-butilo y llevando a cabo la hidrogenación en lugar del tratamiento con ácido trifluoroacético.

50 (2) A partir de la 3-metilfuran-2-carboxidrazida obtenida anteriormente, se obtuvo el compuesto del título de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 30(2) descrito más adelante.

ES-MS (m/z): 431 (M + H)⁺.

55 [Ejemplo de Referencia 30]

Síntesis de 1-(5-metil-2-furoil)-4-(2-fenil-4-quinolincarboxil)tiosemicarbazida

60 (1) Se añadió carbazato de terc-butilo (549 mg, 4,15 mmoles) a una solución en cloruro de metileno (10 mL) de cloruro de 5-metilfuran-2-carboxil disponible comercialmente (500 mg, 3,46 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y a continuación, el residuo se disolvió en cloruro de metileno (10 mL). A la solución, se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró para obtener 5-metilfuran-2-carboxidrazida.

ES-MS (m/z): 141 (M + H)⁺.

(2) El isocianato de 2-fenil-4-quinolincarbonilo se preparó a partir de cloruro de 2-fenil-4-quinolincarbonilo de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 28 y se hizo reaccionar con la 5-metilfuran-2-carbohidrazida obtenida anteriormente para obtener el compuesto del título.

ES-MS (m/z): 431 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 31]

Síntesis de 1-(4,5-dimetil-2-furoil)-4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)tiosemicarbazida

(1) Se añadieron carbazato de terc-butilo (350 mg, 2,65 mmoles), HBTU (1,01 g, 2,66 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (923 µL, 5,30 mmoles) a una solución en cloruro de metileno (5 mL) de ácido 4,5-dimetilfurancarboxílico disponible comercialmente (248 mg, 1,77 mmoles), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de concentrar la solución de reacción, se añadió al residuo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se sometió a extracción con cloruro de metileno y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación, el disolvente se separó mediante destilación. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (6 mL). A la solución, se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró para obtener 4,5-dimetilfuran-2-carbohidrazida.

(2) El isotiocianato de 2-fenil-4-quinolincarbonilo se preparó a partir de cloruro de 2-fenil-4-quinolincarbonilo de acuerdo con el Ejemplo de Referencia 28 y se hizo reaccionar con 4,5-dimetilfuran-2-carbohidrazida obtenida anteriormente para obtener el compuesto del título.

ES-MS (m/z): 445 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 32]

Síntesis de 1-(2-benzofurancarboxil)-4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)tiosemicarbazida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 31 utilizando 2-ácido benzofurancarboxílico en lugar de ácido 4,5-dimetilfurancarboxílico.

ES-MS (m/z): 467 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 33]

Síntesis de 1-(2-metil-4-tiazolilcarbonil)-4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)tiosemicarbazida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 28 utilizando ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico en lugar de ácido 2-fenil-6-(trifluorometoxi)-4-quinolincarboxílico y 2-metil-4-tiazolcarbohidrazida disponible comercialmente en lugar de 2-tiofenocarbohidrazida.

ES-MS (m/z): 448 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 34]

Síntesis de 1-(2,4-dimetil-5-tiazolilcarbonil)-4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)tiosemicarbazida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 28 utilizando ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico en lugar de ácido 2-fenil-6-(trifluorometoxi)-4-quinolincarboxílico y 2,4-dimetil-5-tiazolcarbohidrazida disponible comercialmente en lugar de 2-tiofenocarbohidrazida.

ES-MS (m/z): 462 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 35]

Síntesis de 1-(3-metoxibenzoil)-4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)tiosemicarbazida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 28 utilizando ácido 2-fenil-4-quinolincarboxílico en lugar de ácido 2-fenil-6-(trifluorometoxi)-4-quinolincarboxílico y 3-metoxibenzoilhidrazida disponible comercialmente en lugar de 2-tiofenocarbohidrazida.

ES-MS (m/z): 457 (M + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 36]

Síntesis de 1-cianometilcarbonil-4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)tiosemicarbazida

El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 28 utilizando ácido 2-fenil-4-

quinolincarboxílico en lugar de ácido 2-fenil-6-(trifluorometoxi)-4-quinolincarboxílico y cianoacetilhidrazida disponible comercialmente en lugar de 2-tiofenocarbohidrazida.
ES-MS (m/z) : 390 (M + H)⁺.

5 [Ejemplo de Referencia 37]

Síntesis de 4-(6-cloro-2-fenil-4-quinolincarbonil)-1-(2-tiofenocarbonil)tiosemicarbazida

10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con el método del Ejemplo de Referencia 28 utilizando ácido 6-cloro-2-fenil-4-quinolincarboxílico en lugar de ácido 2-fenil-6-(trifluorometoxi)-4-quinolincarboxílico.
ES-MS (m/z) : 468 (³⁷CIM + H)⁺, 466 (³⁵CIM + H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 38]

15 Síntesis de 4-(2-fenil-4-quinolincarbonil)-1-(2-tetrahidrofurancarbonil)tiosemicarbazida

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 29 utilizando ácido 2-tetrahidrofurancarboxílico en lugar de ácido 3-metilfurancarboxílico.
ES-MS (m/z): 421 (M + H)⁺.

20

Aplicabilidad industrial

Un derivado de quinolincarboxamida de la presente invención que tiene actividad inhibidora de STAT3 se puede utilizar como agente anticanceroso contra diversos cánceres.

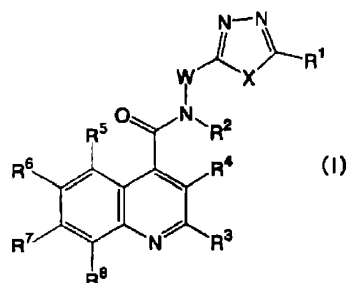
25

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de STAT3 que contiene un derivado de quinolinocarboxamida representado por la formula (I) o una de sus sales farmacológicamente aceptables como ingrediente activo para su uso en un método de tratamiento del

5

cáncer:



en donde

10

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 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 alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^9 (en donde R^9 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 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), $COOR^{10}$ (en donde R^{10} se define como anteriormente en R^9), $C(=Q^1)NR^{11}R^{12}$ [en donde Q^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR^{13} (en donde R^{13} se define como anteriormente en R^9), y R^{11} y R^{12} 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 alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo 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, o un grupo que se forma conectando R^{11} y R^{12} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], OR^{14} (en donde R^{14} se define como anteriormente en R^9), $OCOR^{15}$ (en donde R^{15} se define como anteriormente en R^9), $S(O)_mR^{16}$ (en donde m representa 0, 1 ó 2 y R^{16} se define como anteriormente en R^9), $SO_2NR^{17}R^{18}$ (en donde R^{17} y R^{18} son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R^{11} y R^{12} , respectivamente), $NR^{19}R^{20}$ [en donde R^{19} y R^{20} 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 alquenilo sustituido o no sustituido, un grupo alquinilo 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^{21} (en donde R^{21} se define como anteriormente en R^9), $COOR^{22}$ (en donde R^{22} se define como anteriormente en R^9), o SO_2R^{23} (en donde R^{23} se define como anteriormente en R^9), o un grupo que se forma conectando R^{19} y R^{20} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], $N(R^{24})C(=Q^2)NR^{25}R^{26}$ [en donde Q^2 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR^{27} (en donde R^{27} se define como anteriormente en R^9), NCN , $CHNO_2$, o $C(CN)_2$, R^{24} se define como anteriormente en R^9 , y R^{25} y R^{26} son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R^{11} y R^{12} , respectivamente], $N(R^{28})SO_2NR^{29}R^{30}$ (en donde R^{28} se define como anteriormente en R^9 , y R^{29} y R^{30} son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R^{11} y R^{12} , respectivamente), $SiR^{31}R^{32}R^{33}$ (en donde R^{31} , R^{32} , y R^{33} son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R^9), un grupo nitro, un grupo ciano o un átomo de halógeno, en donde dos grupos adyacentes cualesquiera de R^3 a R^8 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo hidrocarbonado alicíclico sustituido o no sustituido, un anillo heterocíclico alicíclico, un anillo hidrocarbonado aromático o un anillo heterocíclico aromático;

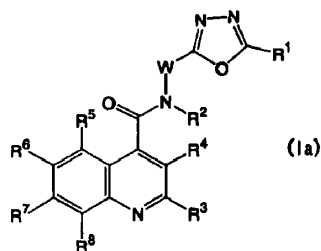
50

W representa un enlace sencillo y

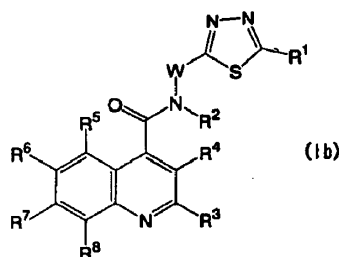
X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR^{34} (en donde R^{34} se define como anteriormente en R^9).

2. Un inhibidor de STAT3 para su uso en un método de tratamiento del cáncer, conteniendo el inhibidor de STAT3 como ingrediente activo, un derivado de quinolinocarboxamida representado por la siguiente fórmula (Ia):

55



- 5 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸, se definen como en la reivindicación 1; y W representa un enlace sencillo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 10 3. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida, en donde W es un enlace sencillo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 15 4. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, que contiene como ingrediente activo un derivado de quinolincarboxamida, en donde R¹ y R³ son iguales o diferentes y cada uno es un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, un grupo estirilo, o un grupo alcoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 20 5. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde el grupo arilo es un grupo fenilo o un grupo naftilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 25 6. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde el grupo heterocíclico aromático es un grupo furilo o un grupo tienilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 30 7. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R¹ es un grupo furilo, y R³ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo naftilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, o un grupo estirilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables como ingrediente activo.
- 35 8. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R⁶ es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo metoxi, o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 40 9. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R¹ es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y R³ es un grupo fenilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
- 45 10. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida en donde R⁶ es un átomo de cloro o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
11. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, que contiene como ingrediente activo un derivado de quinolincarboxamida en donde R² es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.
12. Un inhibidor de STAT3 para su uso en un método de tratamiento del cáncer, conteniendo el inhibidor de STAT3 como ingrediente activo, un derivado de quinolincarboxamida representado por la siguiente fórmula (1b):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 se definen como anteriormente y W representa un enlace sencillo o un grupo alquileo sustituido o no sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

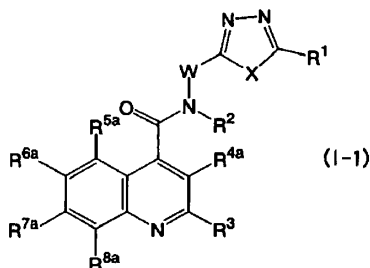
5 13. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincaroaxamida en donde W es un enlace sencillo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

10 14. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincaroaxamida en donde R^1 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

15 15. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincaroaxamida en donde R^1 es un grupo piridilo, y R^3 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido o no sustituido, o un grupo piridilo.

20 16. El inhibidor de STAT3 para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, que contiene como ingrediente activo, un derivado de quinolincaroaxamida en donde R^2 es un átomo de hidrógeno, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

17. Un derivado de quinolincaroaxamida representado por la fórmula (I-1):

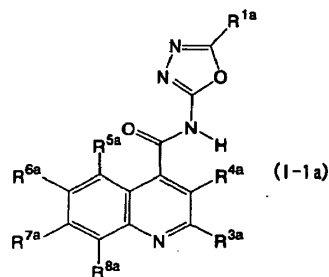


en donde

30 R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} y R^{8a} , 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 alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquino 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR^9 (en donde R^9 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo sustituido o no sustituido, un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido, un grupo alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquino 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), $COOR^{10}$ (en donde R^{10} se define como anteriormente en R^9), $C(=Q^1)NR^{11}R^{12}$ [en donde Q^1 representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR^{13} (en donde R^{13} se define como anteriormente en R^9), y R^{11} y R^{12} 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 alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquino 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, o un grupo que está formado conectando R^{11} y R^{12} representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], OR^{14} (en donde R^{14} se define como

anteriormente en R⁹), COR¹⁵ (en donde R¹⁵ se define como anteriormente en R⁹), S(O)mR¹⁶ (en donde m representa 0, 1 ó 2 y R¹⁶ se define como anteriormente en R⁹), SO₂NR¹⁷R¹⁸ (en donde R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), NR¹⁹R²⁰ [en donde R¹⁹ y R²⁰ 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 alqueno sustituido o no sustituido, un grupo alquilo 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, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR²¹ (en donde R²¹ se define como anteriormente en R⁹), COOR²² (en donde R²² se define como anteriormente en R⁹), SO₂R²³ (en donde R²³ se define como anteriormente en R⁹), o un grupo que se forma conectando R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], N(R²⁴)C(=Q²)NR²⁵R²⁶ [en donde Q² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR²⁷ (en donde R²⁷ se define como anteriormente en R⁹), NCN, CHNO₂, o C(CN)₂, R²⁴ se define como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente], N(R²⁸)SO₂NR²⁹R³⁰ (en donde R²⁸ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁹ y R³⁰ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), SiR³¹R³²R³³ (en donde R³¹, R³², y R³³ son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R⁹), un grupo nitro, un grupo ciano o un átomo de halógeno, en donde al menos un grupo de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, y R^{8a} representa un grupo distinto de un átomo de hidrógeno; W representa un enlace sencillo; y X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR³⁴ (en donde R³⁴ se define como anteriormente en R⁹), o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

18. El derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con la reivindicación 17, o una de sus sales farmacológicamente aceptables, en donde el compuesto representado por la fórmula (I-1) en donde X es un átomo de oxígeno, R² es un átomo de hidrógeno está representado por la siguiente fórmula (I-1a):



en donde R^{1a} y R^{3a} son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, y R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, y R^{8a} se definen como anteriormente

19. El derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con la reivindicación 18, en donde en R^{1a} y R^{3a}, el grupo arilo es un grupo fenilo, y el grupo heterocíclico aromático es un grupo furilo o un grupo tienilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

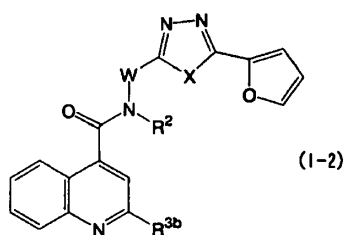
20. El derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, en donde R^{1a} es un grupo furilo, y R^{3a} es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo, o un grupo tienilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

21. El derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde al menos un grupo de R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, y R^{8a} es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo fenilo, un grupo hidroxifenilo, un grupo tienilo, un grupo piridilo, un grupo metoxi, o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

22. El derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con las reivindicaciones 18 o 19, en donde R^{1a} es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, y R^{3a} es un grupo fenilo, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

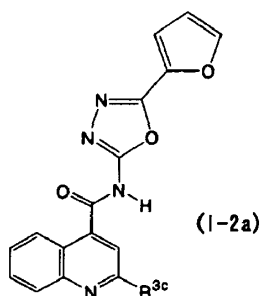
23. El derivado de quinolincarboxamida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18, 19 y 22, en donde R^{6a} es un átomo de cloro o un grupo trifluorometoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

24. Un derivado de quinolincarboxamida representado por la fórmula (I-2):



en donde R^{3b} 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 distinto de un grupo fenilo, un grupo aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido distinto de 2-tienilo, un grupo alquilo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, COR⁹ (en donde R⁹ 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), COOR¹⁰ (en donde R¹⁰ se define como anteriormente en R⁹), C(=Q¹)NR¹¹R¹² [en donde Q¹ representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o NR¹³ (en donde R¹³ se define como anteriormente en R⁹), y R¹¹ y R¹² 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 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 R¹¹ y R¹² representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], OR¹⁴ (en donde R¹⁴ se define como anteriormente en R⁹), OCOR¹⁵ (en donde R¹⁵ se define como anteriormente en R⁹), S(O)_mR¹⁶ (en donde m representa 0, 1 ó 2 y R¹⁶ se define como anteriormente en R⁹), SO₂NR¹⁷R¹⁸ (en donde R¹⁷ y R¹⁸ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), NR¹⁹R²⁰ [en donde R¹⁹ y R²⁰ 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 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, COR²¹ (en donde R²¹ se define como anteriormente en R⁹), COOR²² (en donde R²² se define como anteriormente en R⁹), SO₂R²³ (en donde R²³ se define como anteriormente en R⁹), o un grupo que se forma conectando R¹⁹ y R²⁰ representa un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno], N(R²⁴)C(=Q²)NR²⁵R²⁶ [en donde Q² representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, NR²⁷ (en donde R²⁷ se define como anteriormente en R⁹), NCN, CHNO₂, o C(CN)₂, R²⁴ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁵ y R²⁶ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente], N(R²⁸)SO₂NR²⁹R³⁰ (en donde R²⁸ se define como anteriormente en R⁹, y R²⁹ y R³⁰ son iguales o diferentes y se definen como anteriormente en R¹¹ y R¹², respectivamente), SiR³¹R³²R³³ (en donde R³¹, R³², y R³³ son iguales o diferentes y se definen cada uno como anteriormente en R⁹), un grupo nitro, un grupo ciano o un átomo de halógeno; y R², W y X se definen como en la reivindicación 17, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.

25. El derivado de quinolinocarboxamida de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el compuesto representado por la fórmula (I-2) en donde X es un átomo de oxígeno, y R² es un átomo de hidrógeno está representado por la siguiente fórmula (I-2a):



en donde R^{3c} representa un grupo fenilo sustituido, un grupo naftilo sustituido o no sustituido, un grupo furilo

sustituido o no sustituido, un grupo tienilo sustituido, un grupo estirilo o un grupo alcoxi, o una de sus sales farmacológicamente aceptables.