



No. 07-111008- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 17:00:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 491

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **DAIICHI SANKYO COMPANY,
LIMITED**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Japón.

Dirección: 3-5-1 Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokyo 103-8426,
Japón

Domicilio: Tokyo,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: **Carrera 4ª. No. 72-35**
Teléfono: **347 36 11**
Fax: **211 86 50**
E-mail: **clientes@cavelier.com.**
Domicilio: **Bogotá, Colombia.**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número **438.019** T.P **31.929**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

1. **Takahide NISHI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
1-2-58,Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

3. **Yukiko SEKIGUCHI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
1-2-58,Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

5. **Takaichi SHIMOZATO**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
1-2-58,Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

2. **Tsuyoshi NAKAMURA**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
1-2-58,Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

4. **Yumiko MIZUNO**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
1-2-58,Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

6. **Futoshi NARA**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
1-2-58,Hiromachi,
Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710,
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/JP2006/308387**

Fecha: **21 de abril de 2006**

Publicación Internacional No. **WO 2006/115188 A1**

Fecha: **02 de noviembre de 2006**

6

Título (54)

COMPUESTO HETEROCICLICO

7

Clasificación Internacional (51) C07D 413/014

8	Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	SI ☒ NO ☐	<u>JP</u>	<u>22 de abril de 2005</u>	<u>2005-124353</u>

9 Comprobante de pago No.: 07-80,698 Fecha: 1 de octubre de 2007

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

DOCUMENTOS ANEXOS

1
A

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/0115188 A1

Descripción:

Páginas 213 en el idioma original

Páginas 234 en español

Reivindicaciones: Número (s) 40

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

179

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION Y PODER

Yo el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of

cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 11, 2007

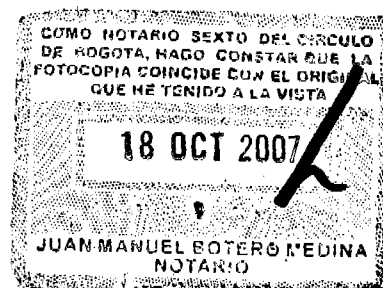
en/in Tokyo, Japan

por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

By: 

Firma **Tsutomu Une**
Member of the Board and
Senior Executive Officer

Signature



7/1

CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón
que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.
Fecho y firmado en _____
El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Tsutomu Une
is authentic, that the signatory currently acts in the position of Member of the Board and Senior Executive Officer
of the company DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
a company currently existing and organized under the laws of Japan
that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
and that the signatory has the power to grant this document.
The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.
Given and signed in _____
On _____

El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the

7. by

8. No.

9. Seal/stamp 10. Signature

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 OCT 2007

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

© CAVELIER ABOGADOS
WPC15869 / ID. 3 (MINUTA 12.1.1.2.5)

NOTARIAL CERTIFICATE

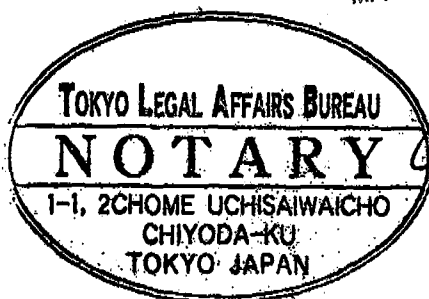
Registration No 897

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of

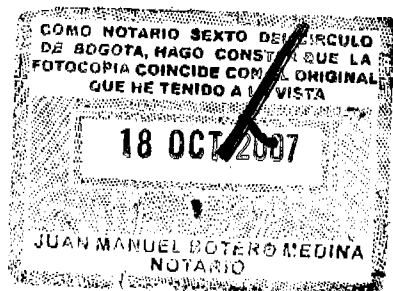
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,

a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 14 2007



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



平成19年登録第

認

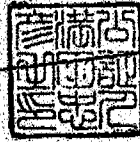


897

号

証

嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

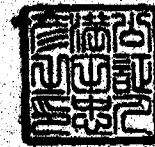
平成19年 5 月 14 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号

東京法務局所属

公証人

Notary

満田忠彦



TADAHIKO MITSUDA

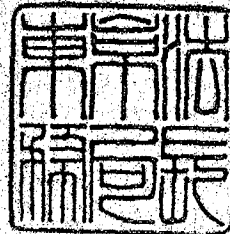
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 14 日

東京法務局長

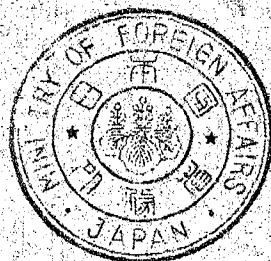
戸田信久



APOSTILLE

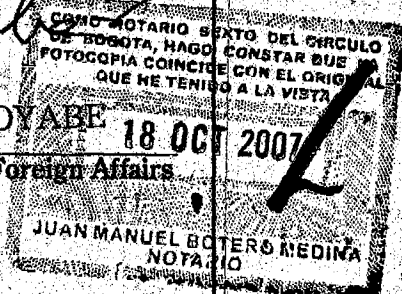
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified
5. at Tokyo
6. MAY 14 2007
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 07- NO 001649
9. Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante, el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd
Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma
que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial

2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 13:47
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de
Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento tambien es legitimo.

Mayo 14, 2007

Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
45606
Tsutomu Muramatsu
Jefe de Legales
BOGOTA D.C.

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTILLE
No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo
14, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.

Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 OCT 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.**

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED**, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN 3-5-1. NIHONBASI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO 897

Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficiente de facultad para firmar dicho documento a nombre de dicha sociedad.

Firmado: Tadahiko Mitsuda, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO. 1-1. 2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU TOKIO, JAPÓN.

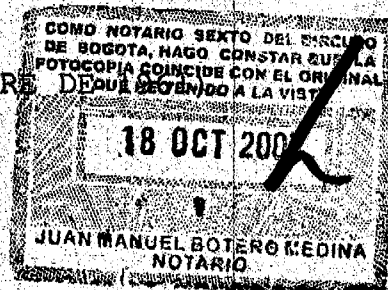
APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA



17
12

- 3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio
- 4. y lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

CERTIFICADO

- 5. en Tokio,
- 6. el 14 de mayo de 2007
- 7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
- 8. 07-no.001649
- 9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
- 10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO- 15869-845-001-8

WPCL002G ID 9090

Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLIS
Res. 541. Febrero de 1971

2007 AGO 21 A 10:47
30m
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

645605
Eduardo Calado
COPIA FIDEL DEL
DOCUMENTO DESEMPLEA
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 OCT 2007
JUAN MANUEL BOTERO MEDA
NOTARIO

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年11月2日 (02.11.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/115188 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 413/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) A61P 19/04 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 25/14 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01) A61P 33/02 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西剛秀 (NISHI, Takahide), 中村毅 (NAKAMURA, Tsuyoshi), 関口幸子 (SEKIGUCHI, Yukiko), 水野由美子 (MIZUNO, Yumiko), 下里隆一 (SHIMOZATO, Takaichi), 奈良太 (NARA, Futoshi).

(74) 代理人: 矢口敏昭, 外(YAGUCHI, Toshiaki et al.); 〒1408710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2006/308387

(22) 国際出願日:

2006年4月21日 (21.04.2006)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

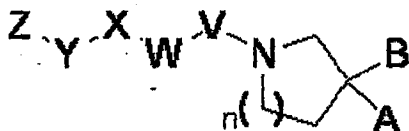
(30) 優先権データ:

特願2005-124353 2005年4月22日 (22.04.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo (JP).

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: ヘテロ環化合物



(I)

thereof or a pharmacologically acceptable prodrug thereof. (I) (In the formula, A represents a carboxyl group or the like; B represents a hydrogen atom or the like; V represents a single bond, a methylene group or the like; n represents an integer of 0-2; W represents a 5- to 7-membered heterocyclic group or the like; and Z represents a group or the like selected from a substituent group A consisting of halogen atoms, C₁-C₆ alkyl groups, C₃-C₇ cycloalkyl groups and the like.)

(57) Abstract: Disclosed is a novel low toxic compound having an excellent immunosuppressive action or a pharmacologically acceptable salt thereof. Specifically disclosed is a compound represented by the general formula (I) below, a pharmacologically acceptable salt

[続薬有]

WO 2006/115188 A1

14
1A

Specification

Heterocyclic compound

[Technical field]

The present invention relates to a heterocyclic compound which exhibits an excellent immunosuppressive activity, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a pharmacologically acceptable prodrug thereof.

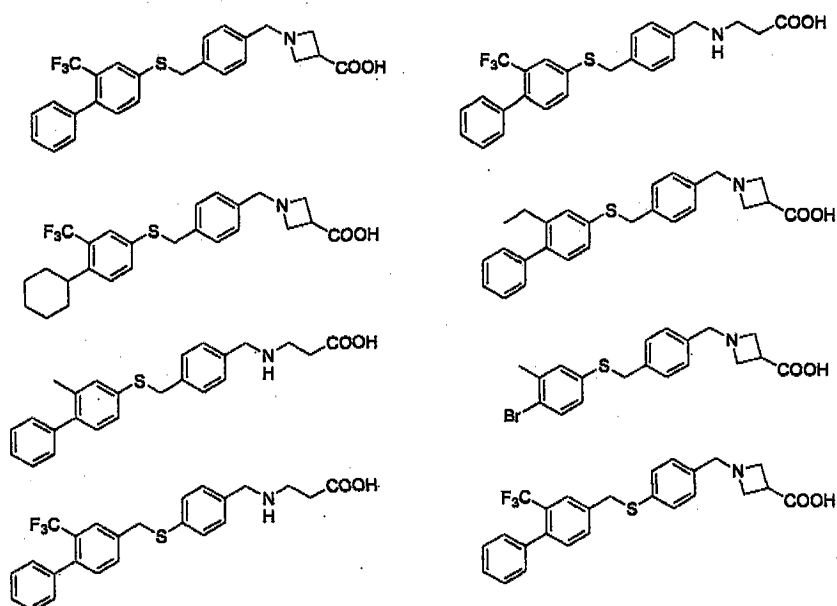
[Background of the Invention]

Antiinflammatory drugs such as steroids have been conventionally used as symptomatic therapy in the treatment of autoimmune diseases and the like, but better radical therapy for these diseases is needed. In addition, abnormal changes in the immune system have been reported in relation to the incidence of diabetes mellitus and nephritis (for example, refer to Non-patent Literature 1 and Non-patent Literature 2). However, no drug that ameliorates abnormal changes in the immune system has been developed to date.

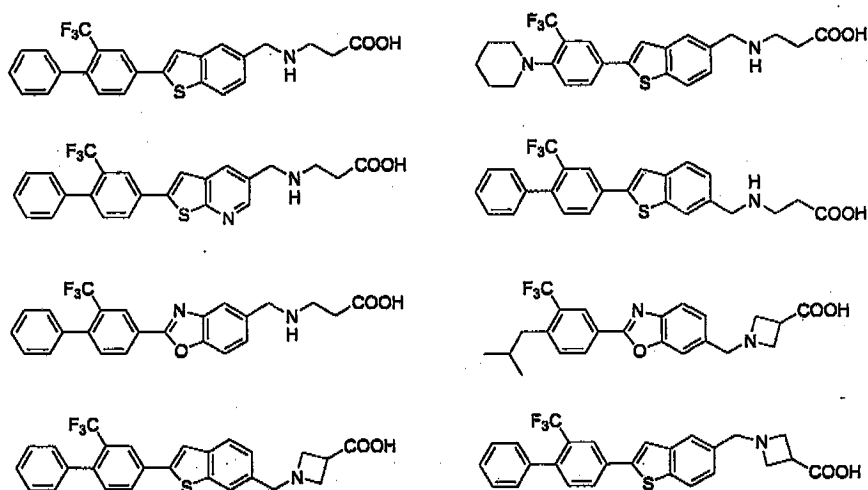
On the other hand, it is important to develop a method to suppress immune responses not only for preventing rejection symptoms in organ transplants and cell transplants but also for preventing as well as treating various autoimmune diseases. However, since previously known immunosuppressants such as cyclosporin A (CsA), tacrolimus (TRL), and the like are known to exhibit liver and kidney toxicity, concomitant use of a steroid or the like has widely been used to suppress such side effects. On the other hand, a significant immunosuppressive effect without side effects has not yet been obtained.

Based on this background, many attempts have been made to discover an agent that exerts excellent immunosuppressive activity with low toxicity. The following reports describing the background of the present invention are disclosed.

For example, the following compounds shown below are disclosed in Patent Literature 5.



For example, the following compounds shown below are disclosed in Patent Literature 6.



However, the chemical structures of the compounds disclosed in the literatures from Patent Literature 1 to Patent Literature 6 described above differ from those of the compounds of the present invention.

[Patent Literature 1] International publication number WO 03/062252 pamphlet

[Patent Literature 2] International publication number WO 03/105771

78/10

pamphlet

[Patent Literature 3] International publication number WO
2004/058149 pamphlet

[Patent Literature 4] International publication number WO
2004/103306 pamphlet

[Patent Literature 5] International publication number WO
2004/103309 pamphlet

[Patent Literature 6] International publication number WO
2005/000833 pamphlet

[Non-patent Literature 1] Kidney International, Vol. 51, 94 (1997)

[Non-patent Literature 2] Journal of Immunology, Vol. 157, 4691
(1996)

[Disclosure of the Invention]

[Object of the invention]

The inventors of the present invention have over a long time diligently investigated various novel compounds that might exert excellent immunosuppressive activity with low toxicity. As a result, the present inventors discovered novel compounds that are useful against rejection symptoms in transplantation of various organs or in skin tissue grafting, and against autoimmune diseases such as systematic lupus erythematosus, chronic rheumatic arthritis, polymyositis, fibrositis, skeletal muscle myositis, arthritis, osteoarthritis, dermatomyositis, scleroderma, Behcet's syndrome, Crohn's disease, ulcerative colitis, autoimmune hepatitis, aplastic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, multiple sclerosis, autoimmune bullous dermatosis, psoriasis, vasculitis syndrome, Wegener's granulomatosis, uveitis, Sjögren's syndrome, idiopathic interstitial pneumonia, Goodpasture's syndrome, sarcoidosis, allergic granulomatous angiitis, bronchial asthma, myocarditis, cardiomyopathy, aortitis syndrome, postmyocardial infarction syndrome, primary pulmonary hypertension, minimal change nephrotic syndrome, membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, focal glomerular sclerosis, crescentic glomerulonephritis, myasthenia

29
19

gravis, inflammatory neuropathy, atopic dermatitis, chronic actinic dermatitis, photosensitivity, pressure ulcer, Sydenham's chorea, sclerosis, adult-onset type diabetes mellitus, insulin dependent diabetes mellitus, juvenile diabetes mellitus, atherosclerosis, glomerular nephritis, IgA nephropathy, tubulointerstitial nephritis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, fulminant hepatitis, viral hepatitis, GVHD, contact dermatitis, sepsis, and the like, or other immune-related diseases, and in addition, for infection disease caused by fungus, mycoplasma, virus, and protozoa, for cardiovascular diseases such as cardiac failure, cardiac hypertrophy, arrhythmia, angina, cardiac ischemia, arterial embolus, aneurysm, varix, and disturbance of blood circulation, for central nervous system diseases such as Alzheimer's disease, dementia, Parkinson's disease, stroke, cerebral infarction, cerebral ischemia, depression, depression and mania, schizophrenia, Huntington's chorea, epilepsy, convulsion, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), encephalitis, meningitis, anorexia, and hyperphagia, and for various other diseases such as lymphomatosis, leukemia, polyuria, frequent urination, diabetic retinopathy, and the like (particularly useful against rejection symptoms in transplantation of various organs or in skin tissue grafting, and against autoimmune diseases such as systematic lupus erythematosus, chronic rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, atopic dermatitis, and the like) and consequently the inventors completed the present invention.

Therefore, the object of the present invention is to provide novel compounds having excellent immunosuppressive activity with low toxicity, pharmacologically acceptable salts thereof, and pharmacologically acceptable prodrugs thereof.

[Means to achieve the object]

The present inventors have diligently explored compounds having immunosuppressive activity and discovered that compounds having the general formula (I) of the present invention, pharmacologically acceptable salts thereof, or pharmacologically acceptable prodrugs

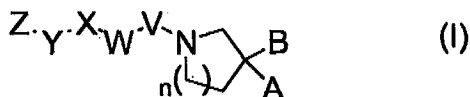
28
20

thereof (hereinafter expressed as "a compound of the present invention" in some cases) have excellent immunosuppressive activity with low toxicity and are useful for prophylaxis or treatment of the diseases described above, and thus the present inventors completed the present invention.

Thus the present invention is described in detail hereinafter.

The present invention relates to

- (1) a compound having the general formula (I) shown below,



[wherein

A represents a carboxyl group, a phospho group, a sulfo group, or a 1H-tetrazol-5-yl group,

B represents a hydrogen atom or a group selected from Substituent group A,

n represents an integer of from 0 to 2,

V represents a methylene group which may optionally be substituted with substituent(s) selected from Substituent group A or a single bond,

W represents a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, in the case that V represents a methylene group which may optionally be substituted with substituent(s) selected from Substituent group A, while in the case that V represents a single bond, W represents a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A,

X represents a C₁-C₈ alkylene group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₁-C₈ alkylene group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ arylene group which may optionally be substituted with from 1 to 3

21/2

substituents selected from Substituent group A, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A,

Y represents a C₆-C₁₀ arylene group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A,

Z represents a group selected from Substituent group A, a C₁-C₈ alkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₁-C₈ alkyl group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₃-C₇ cycloalkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ aryl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ aryloxy group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ arylthio group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₂ aralkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, or a C₆-C₁₀ arylcarbonyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A,

Substituent group A represents the group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₃-C₇ cycloalkyl group, a C₆-C₁₀ aryl group, a C₆-C₁₀ aryloxy group, a C₆-C₁₂ aralkyl group, a halogeno C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, a halogeno C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkylthio group, a carboxyl group, a C₁-C₆ alkylcarboxy group, a hydroxyl group, a C₁-C₆ aliphatic acyl group, an amino group, a

22
22

mono- C_1-C_6 alkylamino group, a di- C_1-C_6 alkylamino group, a C_1-C_6 aliphatic acylamino group, a cyano group, and a nitro group], a pharmacologically acceptable salt thereof, or a pharmacologically acceptable prodrug thereof, and preferably,

(2) a compound as described in (1) wherein B is a hydrogen atom, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(3) a compound as described in (1) or (2) wherein A is a carboxyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

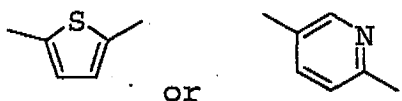
(4) a compound as described in any one selected from (1) to (3) wherein n represents an integer of 0, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(5) a compound as described in any one selected from (1) to (4) wherein V represents a methylene group and W represents a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(6) a compound as described in (5) wherein the 5- to 7-membered heterocyclic group represents a thienylene, furylene, pyrrolene or pyridylene group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(7) a compound as described in (5) wherein W represents a thienylene or a pyridylene group which may optionally be substituted with 1 to 2 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(8) a compound as described in (6) wherein the thienylene or pyridylene group represents a group shown below, respectively, or a pharmacologically acceptable salt thereof,



(9) a compound as described in any one selected from (1) to (4) wherein V represents a single bond and W is a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable

23
13

salt thereof,

(10) a compound as described in (9) wherein W represents a fused ring heterocyclic group or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(11) a compound as described in (10) wherein the fused ring heterocyclic group is a tetrahydrobenzofuranylene, tetrahydrobenzothienylene or N-methyltetrahydroindolyne group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(12) a compound as described in (11) wherein the fused ring heterocyclic group has its two positions available for bonding at the 2- and 4-position, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(13) a compound as described in (12) wherein the substituent at the 2-position represents the group of formula Z-Y-X-, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(14) a compound as described in any one selected from (1) to (13) wherein X represents a C₁-C₈ alkylene group, a C₁-C₈ alkylene group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain, a C₆-C₁₀ arylene group, a 5- to 7-membered heterocyclic group or a fused ring heterocyclic group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(15) a compound as described in any one selected from (1) to (13) wherein X represents a 5- to 7-membered heterocyclic group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(16) a compound as described in any one selected from (1) to (15) wherein Y represents any one group selected from the group consisting of a phenylene group, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, and a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(17) a compound as described in any one selected from (1) to (15) wherein Y represents a phenylene group, or a thienylene, pyridylene, or indolyne group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a

24
24

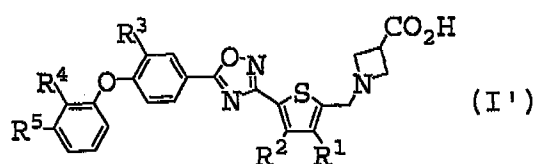
pharmacologically acceptable salt thereof,

(18) a compound as described in any one selected from (1) to (15) wherein Y represents a phenylene or pyridylene group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(19) a compound as described in any one selected from (1) to (18) wherein Z represents a C₆-C₁₀ aryloxy group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof, and

(20) a compound as described in any one selected from (1) to (18) wherein Z represents a phenoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(21) a compound as described in (1) wherein the general formula (I) is the general formula (I') shown below:



[wherein

R¹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group,

R² represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group,

R³ represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a C₁-C₆ alkyl group,

R⁴ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a C₁-C₆ alkyl group, or a C₁-C₆ alkoxy group, and

R⁵ represents a hydrogen atom or a halogen atom], or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(22) a compound as described in (21) wherein R¹ represents a hydrogen atom, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(23) a compound as described in (21) or (22) wherein R² represents a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(24) a compound as described in any one selected from (21) or (23) wherein R³ represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine

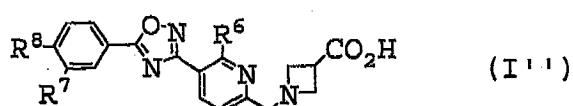
28
15

atom, or a methyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(25) a compound as described in any one selected from (21) or (24) wherein R^4 represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a cyano group, a methyl group, or a methoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(26) a compound as described in any one selected from (21) or (25) wherein R^5 represents a hydrogen atom or a fluorine atom, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(27) a compound as described in (1) wherein the general formula (I) is the general formula (I'') shown below:



[wherein

R^6 represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group,

R^7 represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a C_1 - C_6 alkyl group, and

R^8 represents a C_1 - C_6 alkyl group or a C_1 - C_6 alkoxy group], or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(28) a compound as described in (27) wherein R^6 represents a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(29) a compound as described in any one selected from (27) or (28) wherein R^7 represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, or a methyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(30) a compound as described in any one selected from (27) to (29) wherein R^8 represents a n-propyl group, a n-butyl group or an isobutyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(31) a compound as described in (1) wherein said compound is any one selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

28
28

- 1-[(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-(2-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl)azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({4-[5-(4-Benzoylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({4-[5-(4-Benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({4-[5-(1-Isobutyl-1H-indol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({6-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-3-yl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid, and
- 1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- (32) a compound as described in (1) wherein said compound is any one selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:
- 1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({4-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({4-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,
- 1-({4-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]

(33) a compound as described in (1) wherein said compound is any one selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

FP0605s

n-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-propylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(4-Butyl-3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({6-Ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-propylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({5-[5-(4-Butyl-3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,
 1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid, and
 1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid. Furthermore, the present invention provides

(34) a medicinal composition comprising one or two or more compounds as described in any one selected from (1) or (33) as an active ingredient, or a pharmacologically acceptable salt thereof,

(35) a medicinal composition as stated in (34) which can be used for suppressing immunological rejection symptoms occurring after skin tissue grafting or transplantation of various organs,

(36) a medicinal composition as stated in (34) which can be used for prophylaxis or therapy of autoimmune diseases,

(37) a medicinal composition as stated in (36) wherein said autoimmune disease is one or two or more condition(s) selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis,

30
24
20

multiple sclerosis, ulcerative colitis, and Crohn's disease, (38) a method for suppressing immunological rejection symptoms occurring after skin tissue grafting or transplantation of various organs which is characterized by administering an effective dose of a pharmaceutical composition as stated in (34) to a mammal, (39) a method for prophylaxis or therapy of autoimmune diseases which is characterized by administering an effective dose of a pharmaceutical composition as stated in (34) to a mammal, and (40) a method for prophylaxis or therapy as stated in (39) wherein said autoimmune disease is one, or two, or more condition(s) selected from the group consisting of rheumatoid arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, multiple sclerosis, ulcerative colitis, and Crohn's disease.

Substituent group A described above is preferably a group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₃-C₇ cycloalkyl group, a C₆-C₁₀ aryl group, a C₆-C₁₀ aryloxy group, a C₆-C₁₂ aralkyl group, a halogeno C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, a halogeno C₁-C₆ alkoxy group, and a C₁-C₆ alkylthio group.

The "5- to 7-membered heterocyclic group" in the definitions of W, X, and Y in the above formula is, for example, a 5- or 7-membered aromatic heterocyclic group containing one or more (for example, from 1 to 3) heteroatoms selected from a nitrogen atom, a sulfur atom, and an oxygen atom in addition to carbon atoms, which has two positions available for bonding, and can be concretely a thienylene, furylene, pyrrolylene, imidazolylene, pyrazolylene, thiazolylene, isothiazolylene, oxazolylene, isoxazolylene, pyridylene, pyrazinylene, pyrimidinylene, pyridazinylene, oxadiazolylene, thiadiazolylene, or furazanylene group,

W is preferably a furylene, thienylene, pyrrolylene, or pyridylene group,

X is preferably an isoxazolylene or oxadiazolylene group, and

Y is preferably a phenylene, pyridylene, or thienylene group.

The "fused ring heterocyclic group" in the definitions of W, X, and Y in the above formula represents a substituent in which the "5-

2730

to 7-membered heterocyclic group" described above is fused with other cyclic group(s), and concretely, a 9- to 14-membered (preferably, a 9- or 10-membered) fused multi-ring aromatic heterocyclic group containing one or more heteroatoms (for example, from 1 to 3 heteroatoms) selected from a nitrogen atom, a sulfur atom and an oxygen atom in addition to carbon atoms, which has two positions available for bonding, and is preferably a bicyclic, tricyclic, or tetracyclic group and more preferably a bicyclic group, and can be, for example, a benzothienylene, benzofuranylene, benzimidazolylene, benzoxazolylene, benzothiazolylene, benzisothiazolylene, naphtho[2,3-b]thiophenylene, isoquinolylene, quinolylene, indolylene, quinoxalinylene, phenanthridinylene, phenothiazinylene, phenoxazinylene, phthalazinylene, naphthyridinylene, quinazolinylene, cinnolinylene, carbazolylene, β -carbolinylene, acridinylene, phenazinylene, phthalimidoylene, (thioxanthenyl)tetrahydroquinolylene, tetrahydroisoquinolylene, tetrahydroindolylene, tetrahydrobenzofuranylene, tetrahydrobenzothienylene, 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]furanylene, 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thienylene, or 1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrolylene group, W is preferably a tetrahydrobenzofuranylene, tetrahydrobenzothienylene, tetrahydroindolylene, 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]furanylene, 5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thienylene, or 1,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyrrolylene group, or the like, and Y is preferably an indolylene group.

The " C_1 - C_8 alkylene group" in the definition of X in the above formula represents a straight or branched C_1 - C_8 alkylene group, and can be, for example, a methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene, heptylene, octylene, isopropylene, s-butylene, t-butylene, 3,3-dimethylpropylene, or 4,4-dimethylbutylene group, or the like, and is preferably a methylene, ethylene, or propylene group.

31 31

The "C₁-C₈ alkylene group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain" in the definition of X in the above formula represents, for example, a $-(CH_2)_{m1}O(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}S(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}CO(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}SO(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}SO_2(CH_2)_{m2}-$ or the like (wherein m₁ and m₂ are the same or different and each represents an integer of from 0 to 7, but the sum of m₁ and m₂ represents an integer of from 0 to 7), and is preferably a $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, or $-CH_2S-$ group.

The "C₁-C₈ alkyl group" in the definition of Z in the above formula is a straight or branched C₁-C₈ alkyl group, and can be, for example, a methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, isopropyl, s-butyl, t-butyl, 3,3-dimethylpropyl, or 4,4-dimethylbutyl group, or the like, and is preferably a methylene, ethylene, or propylene group.

The "C₁-C₈ alkyl group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain" in the definition of Z in the above formula represents, for example, a $H(CH_2)_{m1}O(CH_2)_{m2}-$, $H(CH_2)_{m1}S(CH_2)_{m2}-$, $H(CH_2)_{m1}CO(CH_2)_{m2}-$, $H(CH_2)_{m1}SO(CH_2)_{m2}-$, or $H(CH_2)_{m1}SO_2(CH_2)_{m2}-$ (wherein m₁ and m₂ are the same or different and each represents an integer of from 0 to 7, and furthermore the sum of m₁ and m₂ represents an integer of from 0 to 7), and is preferably a methoxymethyl, methylthiomethyl, methoxy, or methylthio group.

The "C₃-C₇ cycloalkyl group" in the definitions of Z and Substituent group A in the above formula represents a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, or a cycloheptyl group.

The "C₆-C₁₀ arylene group" in the definitions of X and Y in the above formula can be, for example, a phenylene group, an indenylene group, or a naphthylene group, and is preferably a phenylene group.

The "C₆-C₁₀ aryl group" in the definitions of Z and Substituent group A in the above formula can be, for example, a phenyl group, an indenyl group, or a naphthyl group, and is preferably a phenyl group.

The "C₆-C₁₀ aryloxy group" in the definitions of Z and Substituent group A in the above formula can be, for example, a phenyloxy group,

3R32

an indenylloxy group, or a naphthylloxy group, and is preferably a phenylloxy group.

The " C_6 - C_{10} arylthio group" in the definition of Z in the above formula can be, for example, a phenylthio group, an indenylthio group, or a naphthylthio group, and is preferably a phenylthio group.

The " C_6 - C_{10} aralkyl group" in the definition of Z in the above formula can be, for example, a benzyl group, an indenylmethyl group, or a naphthylmethyl group, and is preferably a benzyl group.

The " C_6 - C_{10} arylcarbonyl group" in the definition of Z in the above formula can be, for example, a benzoyl group, an indenylcarbonyl group, or a naphthylcarbonyl group, and is preferably a benzoyl group.

The "halogen atom" in the definition of Substituent group A in the above formula is a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom.

The " C_1 - C_6 alkyl" group in the definition of Substituent group A in the above formula can be, for example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, a butyl group, an isobutyl group, a s-butyl group, a t-butyl group, a pentyl group, an isopentyl group, or a hexyl group, and is preferably a methyl group, an ethyl group, a propyl group, an isopropyl group, or an isobutyl group.

The "halogeno C_1 - C_6 alkyl group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein a C_1 - C_6 alkyl group described above is substituted as much as possible with a halogen atom, and can be, for example, a fluoromethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a fluoroethyl group, a difluoroethyl group, a trifluoroethyl group, a fluorethyl group, a difluorethyl group, a trifluorethyl group, a fluoropropyl group, a difluoropropyl group, a trifluoropropyl group, a fluorobutyl group, a difluorobutyl group, a trifluorobutyl group, a fluoropentyl group, a difluoropentyl group, a trifluoropentyl group, a fluorohexyl group, a difluorohexyl group, a trifluorohexyl group, a pentafluoroethyl group, a hexafluoropropyl group, a nonafluorobutyl group, a chloromethyl group, a dichloromethyl group, a trichloromethyl group, a chloroethyl group, a dichloroethyl group, a trichloroethyl group, a chloropropyl group, a dichloropropyl group, a trichloropropyl group,

37B

a chlorobutyl group, a dichlorobutyl group, a trichlorobutyl group, a chloropentyl group, a dichloropentyl group, a trichloropentyl group, a chlorohexyl group, a dichlorohexyl group, a trichlorohexyl group, pentachloroethyl group, a hexachloropropyl group, or a nonachlorobutyl group, and is preferably a fluoromethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a fluoroethyl group, a difluoroethyl group, a trifluoroethyl group, a fluoropropyl group, a difluoropropyl group or a trifluoropropyl group, and more preferably a fluoromethyl group, a difluoromethyl group, a trifluoromethyl group, a fluoroethyl group, a difluoroethyl group, or a trifluoroethyl group.

The " C_1-C_6 alkoxy group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein an oxygen atom is bonded to the C_1-C_6 alkyl group described above, and is preferably a methoxy group, an ethoxy group, a propoxy group, an isopropoxy group, or a butoxy group, and more preferably a methoxy group or an ethoxy group.

The " C_1-C_6 alkylthio group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein a sulfur atom is bonded to the C_1-C_6 alkyl group described above, and is preferably a methylthio group, an ethylthio group, a propylthio group, an isopropylthio group, or a butylthio group, and more preferably a methylthio group or an ethylthio group.

The " C_1-C_6 alkylcarboxy group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein a carboxyl group is bonded to the C_1-C_6 alkyl group described above, and is preferably a methylcarboxyl group, an ethylcarboxyl group, a propylcarboxyl group, an isopropylcarboxyl group, or a butylcarboxyl group, and more preferably a methylcarboxyl group or an ethylcarboxyl group.

The " C_1-C_6 aliphatic acyl group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein a carbonyl group is bonded to the C_1-C_6 alkyl group described above, and can be, for example, an acetyl group, an ethylcarbonyl group, a

3A 3A

propylcarbonyl group, a butylcarbonyl group, a pentylcarbonyl group, or a hexylcarbonyl group, and is preferably an acetyl group, an ethylcarbonyl group, or a propylcarbonyl group.

The "mono-C₁-C₆ alkylamino group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein an amino group is bonded to the C₁-C₆ alkyl group described above, and is preferably a methylamino group, an ethylamino group, a propylamino group, an isopropylamino group, or a butylamino group and more preferably a methylamino group or an ethylamino group.

The "di-C₁-C₆ alkylamino group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein two C₁-C₆ alkyl groups described above are bonded to one amino group, and is, for example, preferably a dimethylamino group, a diethylamino group, a dipropylamino group, a diisopropylamino group, or a dibutylamino group, and more preferably a dimethylamino group or a diethylamino group.

The "C₁-C₆ aliphatic acylamino group" in the definition of Substituent group A in the above formula represents a group wherein a carbonyl group is bonded to the C₁-C₆ alkyl group and additionally, to such carbonyl group is bonded an amino group, and can be, for example, an acetylamino group, an ethylcarbonylamino group, a propylcarbonylamino group, a butylcarbonylamino group, a pentylcarbonylamino group, or a hexylcarbonylamino group, and is preferably an acetylamino group, an ethylcarbonylamino group, or a propylcarbonylamino group.

A compound having the general formula (I) of the present invention is preferably a compound having the general formula (I') or a compound having the general formula (I'').

In the compound having the general formula (I) of the present invention, A is preferably a carboxyl group.

B is preferably a hydrogen atom.

n is preferably 0.

V is preferably a methylene group

W is preferably a 5- to 7-membered heterocyclic group which may

38 35

optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, more preferably a thienylene, furylene, pyrroline or pyridylene group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, and still more preferably a thienylene or pyridylene group which may optionally be substituted with one or two substituents selected from Substituent group A.

X is preferably a C₁-C₈ alkylene group, a C₁-C₈ alkylene group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain, a C₆-C₁₀ arylene group, a 5- to 7-membered heterocyclic group or a fused ring heterocyclic group, and more preferably a 5- to 7-membered heterocyclic group.

Y is preferably any one group selected from the group consisting of a phenylene group, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, and a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, more preferably a phenylene group, or a thienylene, pyridylene or indolyne group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, and still more preferably a phenylene or pyridylene group.

Z is preferably a C₆-C₁₀ aryloxy group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, and more preferably a phenoxy group.

In a compound having the general formula (I') of the present invention, R¹ is preferably a hydrogen atom.

R² is preferably a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group.

R³ is preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, or a methyl group.

R⁴ is preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a cyano group, a methyl group, or a methoxy group.

R⁵ is preferably a hydrogen atom or a fluorine atom.

In a compound having the general formula (I'') of the present invention, R⁶ is preferably a hydrogen atom, a methyl group or an

3/6/80

ethyl group.

R⁷ is preferably a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom or a methyl group.

R⁸ is preferably a n-propyl group, a n-butyl group or an isobutyl group.

The "pharmacologically acceptable salt thereof" described hereinbefore means a salt which can be prepared by reacting a compound having the general formula (I) of the present invention having an acidic group or a basic group, and can be prepared as a base salt or an acid salt by reacting with a base or an acid, respectively. Such salt is described hereinafter.

The pharmacologically acceptable "basic salt" of a compound having the general formula (I) of the present invention is preferably an alkali metal salt such as sodium salt, potassium salt, or lithium salt; an alkaline earth metal salt such as magnesium salt or calcium salt; an organic base salt such as N-methylmorpholine salt, triethylamine salt, tributylamine salt, diisopropylethylamine salt, dicyclohexylamine salt, N-methylpiperidine salt, pyridine salt, 4-pyrrolidinopyridine salt, or picoline salt, or an amino acid salt such as glycine salt, lysine salt, arginine salt, ornithine salt, glutamic acid salt, or aspartic acid salt. The salt is preferably an alkali metal salt.

The pharmacologically acceptable "acid salt" of a compound having the general formula (I) of the present invention is preferably an inorganic acid salt, for example, a hydrohalide such as hydrofluoride, hydrochloride, hydrobromide, or hydroiodide, a nitrate, a perchlorate, a sulfate, a phosphate, or the like; an organic acid salt, for example, a lower alkanesulfonate such as methanesulfonate, trifluoromethanesulfonate, or ethanesulfonate, an arylsulfonate such as benzenesulfonate or p-toluenesulfonate, an acetate, a malate, a fumarate, a succinate, a citrate, an ascorbate, a tartrate, an oxalate, a maleate, or the like; or an amino acid salt such as glycine salt, lysine salt, arginine salt, ornithine salt, glutamic acid salt, or aspartic acid salt, and most preferably a

37
37

hydrohalide.

The "pharmacologically acceptable prodrug thereof" described above is a compound which is converted into the compound (I) through the reaction of enzymes, gastric acid, or the like under the physiological conditions in vivo, that is, a compound that is converted to the compound (I) by enzymatic oxidation, reduction, hydrolysis or the like, or a compound that is converted to the compound (I) by gastric acid-induced hydrolysis.

The prodrug described above is a compound which, when the compounds (I) have a carboxyl group, can be derived by esterification or amidation of such carboxyl group (for example, compounds derived by ethyl esterification, phenyl esterification, carboxymethyl esterification, dimethylaminomethyl esterification, pivaloyloxymethyl esterification, ethoxycarbonyloxyethyl esterification, phthalidyl esterification, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl esterification, cyclohexyloxycarbonyl ethyl esterification, or methylation of the carboxyl group of a compound (I)) or the like.

These compounds can be prepared from the compound (I) by known methods.

Furthermore, as the prodrug of the compounds (I) of the present invention, various derivatives which are described in the literature ("Development of medicine" Vol. 7, Molecular design, pp 163-198, published in 1990 by Hirokawa Shoten) and cleaved into the compounds (I) under physiological conditions are also included.

When the compounds of the present invention are allowed to stand in contact with the atmosphere or to recrystallize, they may absorb water or water may attach to them to form a hydrate. The present invention encompasses such hydrates.

The compounds of the present invention also include the corresponding compounds which are labeled with isotopes (for example, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

When the compounds of the present invention have asymmetric carbon atom(s) in their structures, these compounds can exist as optical isomers due to such asymmetric carbon atom(s). In the

Rd

present invention, a single optical isomer and mixtures of optical isomers are represented as a single chemical formula. The present invention encompasses both individual optical isomers and mixtures thereof in any ratio.

Preferred examples of the compounds having the general formula (I) of the present invention are, for example, the compounds having the general formula (I-1), (I-2), (I'-1), or (I''-1) shown in the following Tables 1, 2, 3 and 4, but the scope of the present invention should not be limited to these compounds.

The meaning of the abbreviations in the following Tables is shown below. The dotted line (---) represents a single bond or a double bond, and which bond to adopt is logically determined depending on the nature of atoms substituted.

N	straight chain
I	iso
C	cyclo
Me	methyl group
MeO	methoxy group
Et	ethyl group
Bn	benzyl group
Bu	butyl group
Hex	hexyl group
Ph	phenyl group

40
20

1-26	n-Bu	N	N	O	CH	S
1-27	i-Bu	N	N	O	CH	S
1-28	c-Hex	N	N	O	CH	S
1-29	PhO	N	N	O	CH	S
1-30	Bn	N	N	O	CH	S
1-31	n-Bu	N	N	O	CH	O
1-32	i-Bu	N	N	O	CH	O
1-33	c-Hex	N	N	O	CH	O
1-34	PhO	N	N	O	CH	O
1-35	Bn	N	N	O	CH	O
1-36	n-Bu	N	N	O	CH	NMe
1-37	i-Bu	N	N	O	CH	NMe
1-38	c-Hex	N	N	O	CH	NMe
1-39	PhO	N	N	O	CH	NMe
1-40	Bn	N	N	O	CH	NMe
1-41	n-Bu	CH	N	O	S	CH
1-42	i-Bu	CH	N	O	S	CH
1-43	c-Hex	CH	N	O	S	CH
1-44	PhO	CH	N	O	S	CH
1-45	Bn	CH	N	O	S	CH
1-46	n-Bu	CH	N	O	O	CH
1-47	i-Bu	CH	N	O	O	CH
1-48	c-Hex	CH	N	O	O	CH
1-49	PhO	CH	N	O	O	CH
1-50	Bn	CH	N	O	O	CH
1-51	n-Bu	CH	N	O	NMe	CH
1-52	i-Bu	CH	N	O	NMe	CH
1-53	c-Hex	CH	N	O	NMe	CH
1-54	PhO	CH	N	O	NMe	CH
1-55	Bn	CH	N	O	NMe	CH
1-56	n-Bu	CH	N	O	N	-CH=CH-
1-57	i-Bu	CH	N	O	N	-CH=CH-
1-58	c-Hex	CH	N	O	N	-CH=CH-
1-59	PhO	CH	N	O	N	-CH=CH-
1-60	Bn	CH	N	O	N	-CH=CH-

41
21

1-61	n-Bu	CH	N	O	CH	-N=CH-
1-62	i-Bu	CH	N	O	CH	-N=CH-
1-63	c-Hex	CH	N	O	CH	-N=CH-
1-64	PhO	CH	N	O	CH	-N=CH-
1-65	Bn	CH	N	O	CH	-N=CH-
1-66	n-Bu	CH	N	O	CH	S
1-67	i-Bu	CH	N	O	CH	S
1-68	c-Hex	CH	N	O	CH	S
1-69	PhO	CH	N	O	CH	S
1-70	Bn	CH	N	O	CH	S
1-71	n-Bu	CH	N	O	CH	O
1-72	i-Bu	CH	N	O	CH	O
1-73	c-Hex	CH	N	O	CH	O
1-74	PhO	CH	N	O	CH	O
1-75	Bn	CH	N	O	CH	O
1-76	n-Bu	CH	N	O	CH	NMe
1-77	i-Bu	CH	N	O	CH	NMe
1-78	c-Hex	CH	N	O	CH	NMe
1-79	PhO	CH	N	O	CH	NMe
1-80	Bn	CH	N	O	CH	NMe
1-81	n-Bu	N	O	N	S	CH
1-82	i-Bu	N	O	N	S	CH
1-83	c-Hex	N	O	N	S	CH
1-84	PhO	N	O	N	S	CH
1-85	Bn	N	O	N	S	CH
1-86	n-Bu	N	O	N	O	CH
1-87	i-Bu	N	O	N	O	CH
1-88	c-Hex	N	O	N	O	CH
1-89	PhO	N	O	N	O	CH
1-90	Bn	N	O	N	O	CH
1-91	n-Bu	N	O	N	NMe	CH
1-92	i-Bu	N	O	N	NMe	CH
1-93	c-Hex	N	O	N	NMe	CH
1-94	PhO	N	O	N	NMe	CH
1-95	Bn	N	O	N	NMe	CH

4/22/22

1-96	n-Bu	N	O	N	N	-CH=CH-
1-97	i-Bu	N	O	N	N	-CH=CH-
1-98	c-Hex	N	O	N	N	-CH=CH-
1-99	PhO	N	O	N	N	-CH=CH-
1-100	Bn	N	O	N	N	-CH=CH-
1-101	n-Bu	N	O	N	CH	-N=CH-
1-102	i-Bu	N	O	N	CH	-N=CH-
1-103	c-Hex	N	O	N	CH	-N=CH-
1-104	PhO	N	O	N	CH	-N=CH-
1-105	Bn	N	O	N	CH	-N=CH-
1-106	n-Bu	N	O	N	CH	S
1-107	i-Bu	N	O	N	CH	S
1-108	c-Hex	N	O	N	CH	S
1-109	PhO	N	O	N	CH	S
1-110	Bn	N	O	N	CH	S
1-111	n-Bu	N	O	N	CH	O
1-112	i-Bu	N	O	N	CH	O
1-113	c-Hex	N	O	N	CH	O
1-114	PhO	N	O	N	CH	O
1-115	Bn	N	O	N	CH	O
1-116	n-Bu	N	O	N	CH	NMe
1-117	i-Bu	N	O	N	CH	NMe
1-118	c-Hex	N	O	N	CH	NMe
1-119	PhO	N	O	N	CH	NMe
1-120	Bn	N	O	N	CH	NMe
1-121	n-Bu	CH	O	N	S	CH
1-122	i-Bu	CH	O	N	S	CH
1-123	c-Hex	CH	O	N	S	CH
1-124	PhO	CH	O	N	S	CH
1-125	Bn	CH	O	N	S	CH
1-126	n-Bu	CH	O	N	O	CH
1-127	i-Bu	CH	O	N	O	CH
1-128	c-Hex	CH	O	N	O	CH
1-129	PhO	CH	O	N	O	CH
1-130	Bn	CH	O	N	O	CH

43
23

1-131	n-Bu	CH	O	N	NMe	CH
1-132	i-Bu	CH	O	N	NMe	CH
1-133	c-Hex	CH	O	N	NMe	CH
1-134	PhO	CH	O	N	NMe	CH
1-135	Bn	CH	O	N	NMe	CH
1-136	n-Bu	CH	O	N	N	-CH=CH-
1-137	i-Bu	CH	O	N	N	-CH=CH-
1-138	c-Hex	CH	O	N	N	-CH=CH-
1-139	PhO	CH	O	N	N	-CH=CH-
1-140	Bn	CH	O	N	N	-CH=CH-
1-141	n-Bu	CH	O	N	CH	-N=CH-
1-142	i-Bu	CH	O	N	CH	-N=CH-
1-143	c-Hex	CH	O	N	CH	-N=CH-
1-144	PhO	CH	O	N	CH	-N=CH-
1-145	Bn	CH	O	N	CH	-N=CH-
1-146	n-Bu	CH	O	N	CH	S
1-147	i-Bu	CH	O	N	CH	S
1-148	c-Hex	CH	O	N	CH	S
1-149	PhO	CH	O	N	CH	S
1-150	Bn	CH	O	N	CH	S
1-151	n-Bu	CH	O	N	CH	O
1-152	i-Bu	CH	O	N	CH	O
1-153	c-Hex	CH	O	N	CH	O
1-154	PhO	CH	O	N	CH	O
1-155	Bn	CH	O	N	CH	O
1-156	n-Bu	CH	O	N	CH	NMe
1-157	i-Bu	CH	O	N	CH	NMe
1-158	c-Hex	CH	O	N	CH	NMe
1-159	PhO	CH	O	N	CH	NMe
1-160	Bn	CH	O	N	CH	NMe

In Table 1 described above, the preferred compounds (I-1) of the present invention include

Exemplification compound number 1-3:

1-({4-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-thienyl}me

44
AA

thyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-8:

1-({4-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-17:

1-({5-[3-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-22:

1-({6-[3-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pyridin-3-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-28:

1-({5-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-33:

1-({5-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-43:

1-({4-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isooxazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

Exemplification compound number 1-48:

1-({4-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isooxazol-5-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-57:

1-({5-[3-(4-Isobutylphenyl)isooxazol-5-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-62:

1-({6-[3-(4-Isobutylphenyl)isooxazol-5-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-68:

1-({5-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isooxazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-73:

1-({5-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isooxazol-5-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-82:

YAS

1-({4-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-83:

1-({4-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-84:

1-({4-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-88:

1-({4-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-97:

1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-102:

1-({6-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-107:

1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-108:

1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-109:

1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-113:

1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-122:

1-({4-[5-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-123:

1-({4-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

46
26

Exemplification compound number 1-124:

1-({4-[5-(4-Phenoxyphenyl)isoxazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-128:

1-({4-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-137:

1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-142:

1-({6-[5-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-3-yl]pyridin-3-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-147:

1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-148:

1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 1-149:

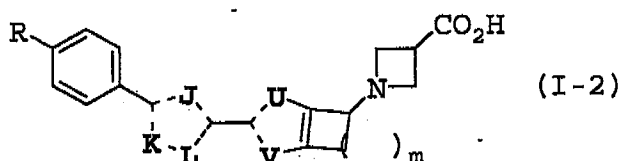
1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)isoxazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid, and

Exemplification compound number 1-153:

1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

more preferred compounds are the compounds of Exemplification Compound Nos. 1-83, 1-84, 1-88, 1-97, 1-102, 1-108, 1-109, 1-113, 1-123, 1-124, 1-137, 1-142, and 1-148.

(Table 2)



Compound	R	J	K	L	U	V	m
----------	---	---	---	---	---	---	---

47/15

No.

2-1	n-Bu	N	N	O	S	CH	2
2-2	i-Bu	N	N	O	S	CH	2
2-3	c-Hex	N	N	O	S	CH	2
2-4	PhO	N	N	O	S	CH	2
2-5	Bn	N	N	O	S	CH	2
2-6	n-Bu	N	N	O	S	CH	3
2-7	i-Bu	N	N	O	S	CH	3
2-8	c-Hex	N	N	O	S	CH	3
2-9	PhO	N	N	O	S	CH	3
2-10	Bn	N	N	O	S	CH	3
2-11	n-Bu	N	N	O	O	CH	2
2-12	i-Bu	N	N	O	O	CH	2
2-13	c-Hex	N	N	O	O	CH	2
2-14	PhO	N	N	O	O	CH	2
2-15	Bn	N	N	O	O	CH	2
2-16	n-Bu	N	N	O	O	CH	3
2-17	i-Bu	N	N	O	O	CH	3
2-18	c-Hex	N	N	O	O	CH	3
2-19	PhO	N	N	O	O	CH	3
2-20	Bn	N	N	O	O	CH	3
2-21	n-Bu	N	N	O	NMe	CH	2
2-22	i-Bu	N	N	O	NMe	CH	2
2-23	c-Hex	N	N	O	NMe	CH	2
2-24	PhO	N	N	O	NMe	CH	2
2-25	Bn	N	N	O	NMe	CH	2
2-26	n-Bu	N	N	O	NMe	CH	3
2-27	i-Bu	N	N	O	NMe	CH	3
2-28	c-Hex	N	N	O	NMe	CH	3
2-29	PhO	N	N	O	NMe	CH	3
2-30	Bn	N	N	O	NMe	CH	3
2-31	n-Bu	N	N	O	CH	S	2
2-32	i-Bu	N	N	O	CH	S	2
2-33	c-Hex	N	N	O	CH	S	2

48 49

2-34	PhO	N	N	O	CH	S	2
2-35	Bn	N	N	O	CH	S	2
2-36	n-Bu	N	N	O	CH	S	3
2-37	i-Bu	N	N	O	CH	S	3
2-38	c-Hex	N	N	O	CH	S	3
2-39	PhO	N	N	O	CH	S	3
2-40	Bn	N	N	O	CH	S	3
2-41	n-Bu	N	N	O	CH	O	2
2-42	i-Bu	N	N	O	CH	O	2
2-43	c-Hex	N	N	O	CH	O	2
2-44	PhO	N	N	O	CH	O	2
2-45	Bn	N	N	O	CH	O	2
2-46	n-Bu	N	N	O	CH	O	3
2-47	i-Bu	N	N	O	CH	O	3
2-48	c-Hex	N	N	O	CH	O	3
2-49	PhO	N	N	O	CH	O	3
2-50	Bn	N	N	O	CH	O	3
2-51	n-Bu	N	N	O	CH	NMe	2
2-52	i-Bu	N	N	O	CH	NMe	2
2-53	c-Hex	N	N	O	CH	NMe	2
2-54	PhO	N	N	O	CH	NMe	2
2-55	Bn	N	N	O	CH	NMe	2
2-56	n-Bu	N	N	O	CH	NMe	3
2-57	i-Bu	N	N	O	CH	NMe	3
2-58	c-Hex	N	N	O	CH	NMe	3
2-59	PhO	N	N	O	CH	NMe	3
2-60	Bn	N	N	O	CH	NMe	3
2-61	n-Bu	CH	N	O	S	CH	2
2-62	i-Bu	CH	N	O	S	CH	2
2-63	c-Hex	CH	N	O	S	CH	2
2-64	PhO	CH	N	O	S	CH	2
2-65	Bn	CH	N	O	S	CH	2
2-66	n-Bu	CH	N	O	S	CH	3
2-67	i-Bu	CH	N	O	S	CH	3
2-68	c-Hex	CH	N	O	S	CH	3

47A

2-69	PhO	CH	N	O	S	CH	3
2-70	Bn	CH	N	O	S	CH	3
2-71	n-Bu	CH	N	O	O	CH	2
2-72	i-Bu	CH	N	O	O	CH	2
2-73	c-Hex	CH	N	O	O	CH	2
2-74	PhO	CH	N	O	O	CH	2
2-75	Bn	CH	N	O	O	CH	2
2-76	n-Bu	CH	N	O	O	CH	3
2-77	i-Bu	CH	N	O	O	CH	3
2-78	c-Hex	CH	N	O	O	CH	3
2-79	PhO	CH	N	O	O	CH	3
2-80	Bn	CH	N	O	O	CH	3
2-81	n-Bu	CH	N	O	NMe	CH	2
2-82	i-Bu	CH	N	O	NMe	CH	2
2-83	c-Hex	CH	N	O	NMe	CH	2
2-84	PhO	CH	N	O	NMe	CH	2
2-85	Bn	CH	N	O	NMe	CH	2
2-86	n-Bu	CH	N	O	NMe	CH	3
2-87	i-Bu	CH	N	O	NMe	CH	3
2-88	c-Hex	CH	N	O	NMe	CH	3
2-89	PhO	CH	N	O	NMe	CH	3
2-90	Bn	CH	N	O	NMe	CH	3
2-91	n-Bu	CH	N	O	CH	S	2
2-92	i-Bu	CH	N	O	CH	S	2
2-93	c-Hex	CH	N	O	CH	S	2
2-94	PhO	CH	N	O	CH	S	2
2-95	Bn	CH	N	O	CH	S	2
2-96	n-Bu	CH	N	O	CH	S	3
2-97	i-Bu	CH	N	O	CH	S	3
2-98	c-Hex	CH	N	O	CH	S	3
2-99	PhO	CH	N	O	CH	S	3
2-100	Bn	CH	N	O	CH	S	3
2-101	n-Bu	CH	N	O	CH	O	2
2-102	i-Bu	CH	N	O	CH	O	2
2-103	c-Hex	CH	N	O	CH	O	2

5050

2-104	PhO	CH	N	O	CH	O	2
2-105	Bn	CH	N	O	CH	O	2
2-106	n-Bu	CH	N	O	CH	O	3
2-107	i-Bu	CH	N	O	CH	O	3
2-108	c-Hex	CH	N	O	CH	O	3
2-109	PhO	CH	N	O	CH	O	3
2-110	Bn	CH	N	O	CH	O	3
2-111	n-Bu	CH	N	O	CH	NMe	2
2-112	i-Bu	CH	N	O	CH	NMe	2
2-113	c-Hex	CH	N	O	CH	NMe	2
2-114	PhO	CH	N	O	CH	NMe	2
2-115	Bn	CH	N	O	CH	NMe	2
2-116	n-Bu	CH	N	O	CH	NMe	3
2-117	i-Bu	CH	N	O	CH	NMe	3
2-118	c-Hex	CH	N	O	CH	NMe	3
2-119	PhO	CH	N	O	CH	NMe	3
2-120	Bn	CH	N	O	CH	NMe	3
2-121	n-Bu	N	O	N	S	CH	2
2-122	i-Bu	N	O	N	S	CH	2
2-123	c-Hex	N	O	N	S	CH	2
2-124	PhO	N	O	N	S	CH	2
2-125	Bn	N	O	N	S	CH	2
2-126	n-Bu	N	O	N	S	CH	3
2-127	i-Bu	N	O	N	S	CH	3
2-128	c-Hex	N	O	N	S	CH	3
2-129	PhO	N	O	N	S	CH	3
2-130	Bn	N	O	N	S	CH	3
2-131	n-Bu	N	O	N	O	CH	2
2-132	i-Bu	N	O	N	O	CH	2
2-133	c-Hex	N	O	N	O	CH	2
2-134	PhO	N	O	N	O	CH	2
2-135	Bn	N	O	N	O	CH	2
2-136	n-Bu	N	O	N	O	CH	3
2-137	i-Bu	N	O	N	O	CH	3
2-138	c-Hex	N	O	N	O	CH	3

5X 51

2-139	PhO	N	O	N	O	CH	3
2-140	Bn	N	O	N	O	CH	3
2-141	n-Bu	N	O	N	NMe	CH	2
2-142	i-Bu	N	O	N	NMe	CH	2
2-143	c-Hex	N	O	N	NMe	CH	2
2-144	PhO	N	O	N	NMe	CH	2
2-145	Bn	N	O	N	NMe	CH	2
2-146	n-Bu	N	O	N	NMe	CH	3
2-147	i-Bu	N	O	N	NMe	CH	3
2-148	c-Hex	N	O	N	NMe	CH	3
2-149	PhO	N	O	N	NMe	CH	3
2-150	Bn	N	O	N	NMe	CH	3
2-151	n-Bu	N	O	N	CH	S	2
2-152	i-Bu	N	O	N	CH	S	2
2-153	c-Hex	N	O	N	CH	S	2
2-154	PhO	N	O	N	CH	S	2
2-155	Bn	N	O	N	CH	S	2
2-156	n-Bu	N	O	N	CH	S	3
2-157	i-Bu	N	O	N	CH	S	3
2-158	c-Hex	N	O	N	CH	S	3
2-159	PhO	N	O	N	CH	S	3
2-160	Bn	N	O	N	CH	S	3
2-161	n-Bu	N	O	N	CH	O	2
2-162	i-Bu	N	O	N	CH	O	2
2-163	c-Hex	N	O	N	CH	O	2
2-164	PhO	N	O	N	CH	O	2
2-165	Bn	N	O	N	CH	O	2
2-166	n-Bu	N	O	N	CH	O	3
2-167	i-Bu	N	O	N	CH	O	3
2-168	c-Hex	N	O	N	CH	O	3
2-169	PhO	N	O	N	CH	O	3
2-170	Bn	N	O	N	CH	O	3
2-171	n-Bu	N	O	N	CH	NMe	2
2-172	i-Bu	N	O	N	CH	NMe	2
2-173	c-Hex	N	O	N	CH	NMe	2

52
59

2-174	PhO	N	O	N	CH	NMe	2
2-175	Bn	N	O	N	CH	NMe	2
2-176	n-Bu	N	O	N	CH	NMe	3
2-177	i-Bu	N	O	N	CH	NMe	3
2-178	c-Hex	N	O	N	CH	NMe	3
2-179	PhO	N	O	N	CH	NMe	3
2-180	Bn	N	O	N	CH	NMe	3
2-181	n-Bu	CH	O	N	S	CH	2
2-182	i-Bu	CH	O	N	S	CH	2
2-183	c-Hex	CH	O	N	S	CH	2
2-184	PhO	CH	O	N	S	CH	2
2-185	Bn	CH	O	N	S	CH	2
2-186	n-Bu	CH	O	N	S	CH	3
2-187	i-Bu	CH	O	N	S	CH	3
2-188	c-Hex	CH	O	N	S	CH	3
2-189	PhO	CH	O	N	S	CH	3
2-190	Bn	CH	O	N	S	CH	3
2-191	n-Bu	CH	O	N	O	CH	2
2-192	i-Bu	CH	O	N	O	CH	2
2-193	c-Hex	CH	O	N	O	CH	2
2-194	PhO	CH	O	N	O	CH	2
2-195	Bn	CH	O	N	O	CH	2
2-196	n-Bu	CH	O	N	O	CH	3
2-197	i-Bu	CH	O	N	O	CH	3
2-198	c-Hex	CH	O	N	O	CH	3
2-199	PhO	CH	O	N	O	CH	3
2-200	Bn	CH	O	N	O	CH	3
2-201	n-Bu	CH	O	N	NMe	CH	2
2-202	i-Bu	CH	O	N	NMe	CH	2
2-203	c-Hex	CH	O	N	NMe	CH	2
2-204	PhO	CH	O	N	NMe	CH	2
2-205	Bn	CH	O	N	NMe	CH	2
2-206	n-Bu	CH	O	N	NMe	CH	3
2-207	i-Bu	CH	O	N	NMe	CH	3
2-208	c-Hex	CH	O	N	NMe	CH	3

585

2-209	PhO	CH	O	N	NMe	CH	3
2-210	Bn	CH	O	N	NMe	CH	3
2-211	n-Bu	CH	O	N	CH	S	2
2-212	i-Bu	CH	O	N	CH	S	2
2-213	c-Hex	CH	O	N	CH	S	2
2-214	PhO	CH	O	N	CH	S	2
2-215	Bn	CH	O	N	CH	S	2
2-216	n-Bu	CH	O	N	CH	S	3
2-217	i-Bu	CH	O	N	CH	S	3
2-218	c-Hex	CH	O	N	CH	S	3
2-219	PhO	CH	O	N	CH	S	3
2-220	Bn	CH	O	N	CH	S	3
2-221	n-Bu	CH	O	N	CH	O	2
2-222	i-Bu	CH	O	N	CH	O	2
2-223	c-Hex	CH	O	N	CH	O	2
2-224	PhO	CH	O	N	CH	O	2
2-225	Bn	CH	O	N	CH	O	2
2-226	n-Bu	CH	O	N	CH	O	3
2-227	i-Bu	CH	O	N	CH	O	3
2-228	c-Hex	CH	O	N	CH	O	3
2-229	PhO	CH	O	N	CH	O	3
2-230	Bn	CH	O	N	CH	O	3
2-231	n-Bu	CH	O	N	CH	NMe	2
2-232	i-Bu	CH	O	N	CH	NMe	2
2-233	c-Hex	CH	O	N	CH	NMe	2
2-234	PhO	CH	O	N	CH	NMe	2
2-235	Bn	CH	O	N	CH	NMe	2
2-236	n-Bu	CH	O	N	CH	NMe	3
2-237	i-Bu	CH	O	N	CH	NMe	3
2-238	c-Hex	CH	O	N	CH	NMe	3
2-239	PhO	CH	O	N	CH	NMe	3
2-240	Bn	CH	O	N	CH	NMe	3

In Table 2 described above, the preferred compounds (I-2) of the present invention include

SA 4A

Exemplification compound number 2-33:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-38:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-43:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]furan-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-48:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-93:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-5-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-98:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-103:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-5-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-108:

1-{2-[3-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-5-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-153:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)1,2,4-oxadiazol-3-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-158:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-163:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)1,2,4-oxadiazol-3-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]furan-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-168:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

CF
55

ydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-213:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-218:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 2-223:

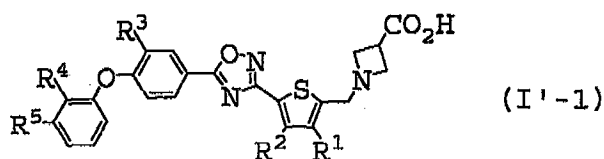
1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]furan-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid, and

Exemplification compound number 2-228:

1-{2-[5-(4-Cyclohexylphenyl)isoxazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid,

more preferred compounds are the compounds of Exemplification Compound Nos. 2-43, 2-48, 2-103, 2-108, 2-163, 2-168, 2-223, and 2-228.

(Table 3)



Compound No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
--------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------

3-1	H	H	H	H	H
3-2	H	H	H	H	F
3-3	H	H	F	H	H
3-4	H	H	F	H	F
3-5	H	H	Cl	H	H
3-6	H	H	Cl	H	F
3-7	H	H	H	MeO	H
3-8	H	H	H	MeO	F
3-9	H	H	F	MeO	H



3-115	Et	H	H	Cl	H
3-116	Et	H	H	Cl	F
3-117	Et	H	F	Cl	H
3-118	Et	H	F	Cl	F
3-119	Et	H	Cl	Cl	H
3-120	Et	H	Cl	Cl	F

In Table 3 described above, the preferred compounds (I'-1) of the present invention include

Exemplification compound number 3-1:

1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 5),

Exemplification compound number 3-25:

1-({4-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 12),

Exemplification compound number 3-27:

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 11),

Exemplification compound number 3-49:

1-({4-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 13),

Exemplification compound number 3-50:

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 17),

Exemplification compound number 3-51:

1-({4-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 14),

Exemplification compound number 3-52:

1-[(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 20),

Exemplification compound number 3-53:

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 15),

Exemplification compound number 3-54:

6P8

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 16),

Exemplification compound number 3-55:

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 21),

Exemplification compound number 3-61:

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 10),

Exemplification compound number 3-62:

1-[(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 18),

Exemplification compound number 3-63:

1-[(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(2-difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 3-64:

1-[(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)-3-fluorophenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 3-65:

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 3-66:

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 3-67:

1-[(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid (Example 19),

Exemplification compound number 3-69:

1-[(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)-3-fluorophenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 3-73:

1-({3-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid, and

Exemplification compound number 3-97:

1-({3-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid,

626

4-22	Me	F	Pr
4-23	Me	F	Bu
4-24	Me	F	iBu
4-25	Me	Cl	Pr
4-26	Me	Cl	Bu
4-27	Me	Cl	iBu
4-28	Me	CF ₃	Pr
4-29	Me	CF ₃	Bu
4-30	Me	CF ₃	iBu
4-31	Et	H	Pr
4-32	Et	H	Bu
4-33	Et	H	iBu
4-34	Et	Me	Pr
4-35	Et	Me	Bu
4-36	Et	Me	iBu
4-37	Et	F	Pr
4-38	Et	F	Bu
4-39	Et	F	iBu
4-40	Et	Cl	Pr
4-41	Et	Cl	Bu
4-42	Et	Cl	iBu
4-43	Et	CF ₃	Pr
4-44	Et	CF ₃	Bu
4-45	Et	CF ₃	iBu

In Table 4 described above, the preferred compounds (I''-1) of the present invention include

Exemplification compound number 4-6:

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 28),

Exemplification compound number 4-9:

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 23),

Exemplification compound number 4-12:

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-

b7c

n-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 26),

Exemplification compound number 4-21:

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 27),

Exemplification compound number 4-22:

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-propylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 4-23:

1-({5-[5-(4-Butyl-3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 4-24:

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 4-27:

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 24),

Exemplification compound number 4-36:

1-({6-Ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 29),

Exemplification compound number 4-37:

1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-propylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 4-38:

1-({5-[5-(4-Butyl-3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

Exemplification compound number 4-39:

1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 30),

and

Exemplification compound number 4-42:

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid (Example 25),

more preferred compounds are the compounds of Exemplification Compound Nos. 4-6, 4-9, 4-12, 4-21, 4-27, 4-36, and 4-42.

GGA

[Advantages of the Invention]

Since the compounds of the present invention exert excellent immunosuppressive activity with low toxicity, the compounds of the present invention are useful as a prophylactic agent or a therapeutic agent (particularly a therapeutic agent) for diseases related to suppression of the immune system in mammals (particularly in humans).

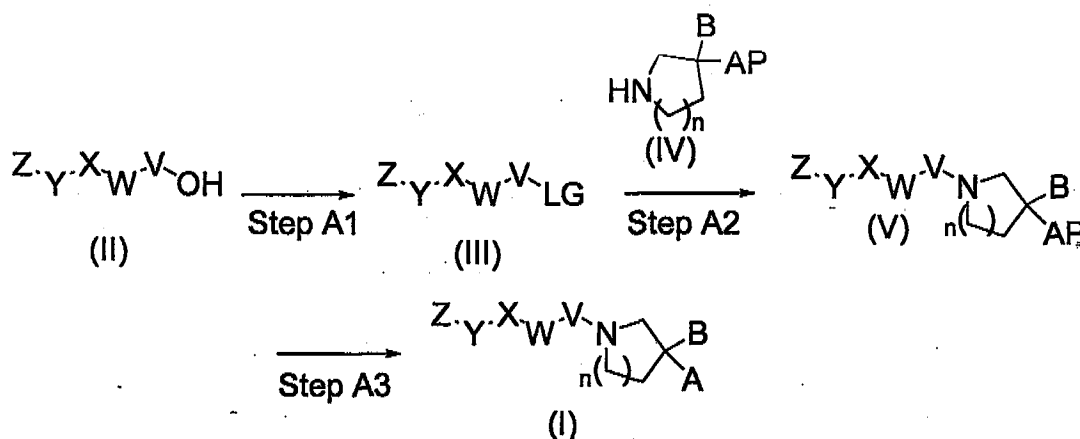
[Best mode for carrying out the Invention]

The compound having the general formula (I) of the present invention can be prepared according to the procedures described hereinafter.

The preparation methods described below were generally established in accordance with known procedures. As known procedures, there are the procedures described, for example, in "Organic Functional Group Preparation", Second Edition, Academic Press, Inc., 1989, and "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers Inc., 1989, and the like.

Method A is a method for the preparation of a compound having the general formula (I).

Method A



In the above reaction scheme, A, B, V, W, X, Y, Z and n have the same meanings as those indicated hereinbefore.

LG represents a group which is known as a leaving group in the field of organic synthesis chemistry, and can be, for example, a

68 65

halogen atom or a group of formula $-O-S(O)_2R^c$ (wherein, R^c is a methoxy group, a C_1-C_6 alkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 3 halogen atoms, or a phenyl group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from the group consisting of a halogen atom and a methyl group), and is preferably a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a methanesulfonyloxy group or a p-toluenesulfonyloxy group.

AP represents a group in which a functional group indicated in the definition of A is protected by a protecting group as a form considered to be suitable in the organic synthesis chemistry, and such protecting group P can be, for example, a protecting group found in "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. by Green, T. W. and Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999).

In the case that A is a carboxyl group, such protecting group P is preferably a lower alkyl group such as a methyl group, an ethyl group, a propyl group, or the like, and particularly preferably an ethyl group.

In the case that A is a phospho group, such protecting group P is preferably a lower alkyl group such as a methyl group or an ethyl group; an allyl group or a 2,2,2-trichloroethyl group, and particularly preferably an allyl group.

A is a sulfo group, such protecting group P is preferably a phenyl group, a p-methoxyphenyl group or a p-nitrophenyl group, and particularly preferably a phenyl group.

In the case that A is a 1H-tetrazol-5-yl group, such protecting group P is preferably a triphenylmethyl group, a p-methoxyphenyldiphenylmethyl group or a di(p-methoxyphenyl)phenylmethyl group, and particularly preferably a triphenylmethyl group.

Step A1

Step A1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (III) by converting a hydroxyl group of a compound having the general formula (II) to a leaving group.

This process is accomplished by reacting the compound having the

EP
8

general formula (II) with a halogenating agent or a sulfonylating agent, and is preferably carried out by reacting with a halogenating agent in a solvent.

The halogenating agent described above can be, for example, a phosphorus trihalide such as phosphorus trichloride or phosphorus tribromide; or a combination of a phosphine, which consists of a triarylphosphine including triphenylphosphine and a tri-lower alkylphosphine such as tributylphosphine, and either a molecular simple halogen such as bromine or iodine, or a halogen equivalent such as carbon tetrachloride, carbon tetrabromide or hexachloroacetone, and is preferably a combination of a triarylphosphine and a halogen equivalent, and particularly preferably a combination of triphenylphosphine and carbon tetrabromide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction, and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like, and is preferably a halogenated hydrocarbon and particularly preferably dichloromethane.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 60°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the kind of solvent employed, but is generally from 15 minutes to 3 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can be isolated from the reaction mixture by conventional treatments. The desired compound can be obtained, for example, by neutralization of the reaction mixture, if necessary, or filtration of the reaction mixture when insoluble material is present in the reaction mixture, extraction of the neutralized solution or the filtrate with an organic solvent immiscible with water such as toluene,

A
6x

washing the resulting organic layer with water, separation of the organic layer containing the desired compound, and then evaporation of the organic solvent under reduced pressure.

The desired product thus obtained can, if necessary, be further isolated and purified by conventional treatments, for example, by recrystallization, reprecipitation, or by conventional procedures generally used in the isolation and purification of organic compounds (for example, absorption column chromatography using a carrier such as silica gel, alumina or Florisil consisting of magnesium and silica gel; partition column chromatography using Sephadex LH-20 (product of Pharmacia Co., Ltd.), Amberlite XAD-11 (product of Rohm & Hass Co., Ltd.) or Diaion HP-20 (product of Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); ion exchange chromatography; or normal phase or reversed phase column chromatography using silica gel or alkylated silica gel, and preferably by column chromatography using silica gel).

Step A2

Step A2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (V) by substituting a leaving group LG of a compound having the general formula (III) with a compound having the general formula (IV).

This process is carried out in the presence of a base in a solvent.

The base employed in the above reaction can be, for example, a trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, tributylamine, or the like; or a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like; an alkali metal carbonate such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, sodium carbonate or potassium carbonate, or the like, and is preferably a trialkylamine and particularly preferably N,N-diisopropylethylamine.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like, and is preferably a halogenated hydrocarbon

62
60

and particularly preferably dichloromethane.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 100°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 3 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step A3

Step A3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (I) by carrying out the deprotection reaction on the substituent AP of a compound having the general formula (V).

The deprotection reaction conditions in this process are different depending on the protecting group employed for preparing the substituent AP, wherein the substituent A is maintained under the protected condition. Hereinafter, general preparation procedures are described, for example, for the case that the substituent A is a carboxyl group and the substituent AP is a lower alkyl ester group.

This process is carried out in the presence of a base in a solvent containing water.

The base employed in the above reaction can be, for example, an alkali metal hydroxide such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, or the like; an alkali metal carbonate such as lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, or the like; or a metal alkoxide such as lithium methoxide, sodium methoxide or sodium ethoxide, and is preferably an alkali metal hydroxide and particularly preferably lithium hydroxide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction, and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane or dioxane; an alcohol such as

methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol, or the like; water; or a mixture of water and solvent(s) described above, and is preferably a mixture of an ether, an alcohol and water, and particularly preferably a mixture of tetrahydrofuran, methanol and water.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 100°C, and preferably between 0°C and 40°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 3 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

Furthermore, even in case that a substituent is other than that indicated specifically in this process, this process can be carried out according to the procedures, for example, found in "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. by Green, T. W. and Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999), and the like.

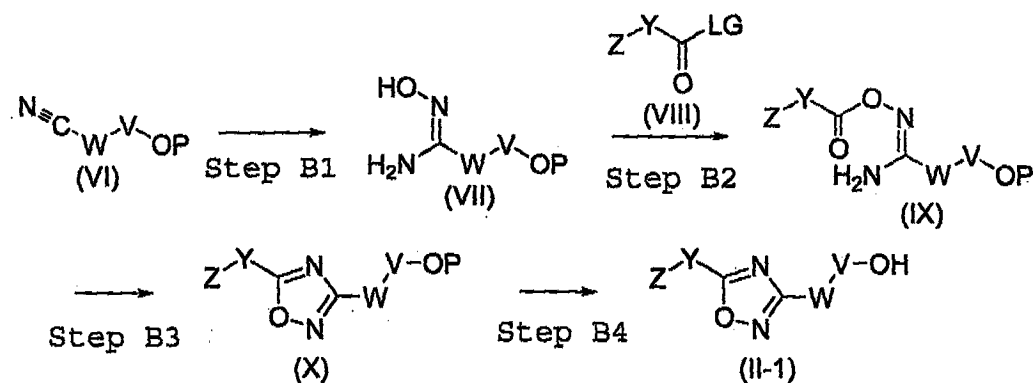
After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

The preparation method of a compound having the general formula (II) employed in Method A is different depending on the nature of the substituent X. Hereinafter, a general preparation method is described, for example, for the case that the substituent X is an oxadiazole ring or an isoxazole ring.

Method B is a method for the preparation of a compound having the general formula (II-1), which is included in a compound having the general formula (II), wherein the substituent X is an oxadiazole ring.

70

Method B



In the above reaction scheme, V, W, Y and Z have the same meanings as those indicated hereinbefore.

LG has the same meaning as that indicated hereinbefore or represents a hydroxyl group,

P represents a protecting group for a hydroxyl group. Such protecting group for a hydroxyl group is, for example, a protecting group for a hydroxyl group found in "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. by Green, T. W. and Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999), and the like, and can be preferably a trialkylsilyl group such as a triethylsilyl group, a t-butyldimethylsilyl group or a t-butyldiphenylsilyl group; a substituted methyl ether group such as a methoxymethyl group, tetrahydropyranyl group or a 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl group; or an acyl group such as an acetyl group, a benzoyl group or a pivaloyl group. Such protecting group is preferably a trialkylsilyl group and particularly preferably a t-butyldimethylsilyl group.

Step B1

Step B1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VII) by carrying out an addition reaction of hydroxylamine on a compound having the general formula (VI).

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (VI) with hydroxylamine or a hydroxylamine equivalent in a solvent.

The hydroxylamine equivalent can be a solution of hydroxylamine

7/11

such as an aqueous solution of hydroxylamine, a mixed solution of hydroxylamine and methanol, a mixed solution of hydroxylamine and ethanol, or the like; or a combination of a hydroxylamine salt, such as hydroxylamine hydrochloride, hydroxylamine phosphate, hydroxylamine sulfate, or the like, and a tri-lower alkylamine, such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or tributylamine, or an alkali metal carbonate, such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, or the like, and is preferably a solution of hydroxylamine and particularly preferably an aqueous solution of hydroxylamine.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like, or an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, t-butanol, or the like, and is preferably an alcohol and particularly preferably ethanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 80°C, and preferably between 30°C and 60°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step B2

Step B2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (IX) by reacting a compound having the general formula (VII) with a compound having the general formula (VIII).

Hereinafter, preparation methods are described for the cases that (1) the substituent LG in a compound having the general formula (VIII) is a hydroxyl group, and (2) the substituent LG in a compound

32
12

having the general formula (VIII) is a group other than a hydroxyl group.

(1) The case that the substituent LG in a compound having the general formula (VIII) is a hydroxyl group.

This process is accomplished by reacting a compound having the general formula (VII) with a compound having the general formula (VIII) in the presence of a condensing agent in a solvent.

The condensing agent employed in the above reaction can be, for example, a carbodiimide such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide,

1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide (WSCl), or the like; or an O-benzotriazole such as BOP

[benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate], HBTU

[O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate], HATU [O-benzotriazol-1-yl-

N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate], and the like, and is preferably a carbodiimide and particularly preferably N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or; or a benzene such as benzene, toluene or xylene, and is preferably a halogenated hydrocarbon and particularly preferably dichloromethane.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -20°C and 40°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture

73
13

and purified in the same manner as described in Step A1.

(2) The case that the substituent LG in a compound having the general formula (VIII) is a group other than a hydroxyl group.

This process is accomplished by reacting a compound having the general formula (VII) with a compound having the general formula (XIII) in the presence of a base in an inert solvent.

The substituent LG is preferably a chlorine atom.

The base employed in the above reaction can be, for example, a trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, tributylamine, or the like; or a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like, and is preferably a trialkylamine and particularly preferably N,N-diisopropylethylamine.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like; or a benzene such as benzene, toluene, xylene, or the like, and is preferably a halogenated hydrocarbon and particularly preferably dichloromethane.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -20°C and 40°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step B3

Step B3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (X) from a compound having the general formula (IX).

58/14

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (IX) with a base in a solvent.

The base employed in the above reaction can be a tetra-lower alkylammonium fluoride such as tetrabutylammonium fluoride, benzyltrimethylammonium fluoride, benzyltriethylammonium fluoride, or the like; a tri-lower alkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or tributylamine; a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like; or an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, or the like, and is preferably a tetra-lower alkylammonium fluoride and particularly preferably tetrabutylammonium fluoride.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an amide such as dimethylformamide, dimethylacetamide, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 80°C, and preferably between 30°C and 60°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step B4

Step B4 is a process for the preparation of a compound having the general formula (II-1) by removing the protecting group P of the hydroxyl group of a compound having the general formula (X).

The method for removing the protecting group P is different depending on a nature of the protecting group employed, but generally

78/15

carried out according to the deprotection method for a hydroxyl group described in "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. by Green, T. W. and Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999), and the like.

Hereinafter, a general preparation method is described for the case that the protecting group is a trialkylsilyl group. This process is accomplished by reacting a compound having the general formula (X) with a fluorine anion equivalent in a solvent.

The fluorine anion equivalent employed in the above reaction can be, for example, a tetralkylammonium fluoride such as tetrabutylammonium fluoride or benzyltrimethyl fluoride; a hydrogen fluoride-amine complex such as hydrogen fluoride-triethylamine complex or hydrogen fluoride-pyridine complex, and is preferably a tetralkylammonium fluoride and particularly preferably tetrabutylammonium fluoride.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an amide such as dimethylformamide, dimethylacetamide, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 80°C, and preferably between 30°C and 60°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

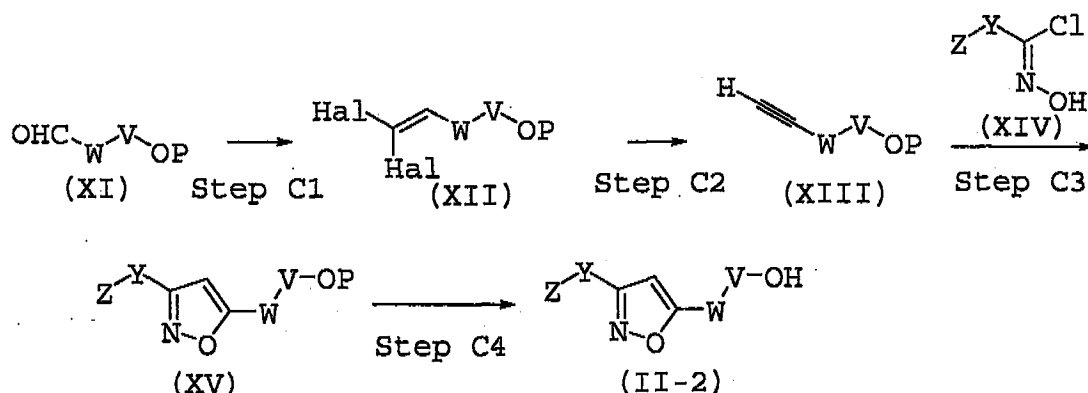
After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Method C is a method for the preparation of a compound having the general formula (II-2), which is included in a compound having

75
116

the general formula (II), wherein the substituent X is an isoxazole ring.

Method C



In the above reaction scheme, V, P, W, Y and Z have the same meanings as those indicated hereinbefore.

Hal represents a halogen atom.

Step C1

Step C1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XII) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XI) into a dihalovinyl group.

This process is accomplished by reacting the compound having the general formula (XI) with a gem-dihalomethylenating agent in a solvent.

The gem-dihalomethylenating agent employed in this process can be a combination of a phosphine, consisting of a triarylphosphine including triphenylphosphine and a tri-lower alkylphosphine such as tributylphosphine, and a carbon tetrahalide, such as carbon tetrachloride, carbon tetrabromide or carbon tetraiodide; or a combination of a di-lower alkyl (trihalogenated methyl)phosphonate, such as diethyl (trichloromethyl)phosphonate, diethyl (tribromomethyl)phosphonate, dimethyl (trichloromethyl)phosphonate or dimethyl (tribromomethyl)phosphonate, and an alkyl lithium, such as

methyllithium, n-butyllithium, s-butyllithium or t-butyllithium, and is preferably a combination of a triarylphosphine and a carbon tetrahalide and particularly preferably a combination of triphenylphosphine and carbon tetrabromide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 60°C , and preferably between 0°C and 30°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step C2

Step C2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XIII) by converting a dihalovinyl group of a compound having the general formula (XII) to an ethynyl group.

This process is accomplished by reacting the compound (XII) with an alkylmetal in a solvent.

The alkylmetal employed in the above reaction can be, for example, an alkyl lithium such as methyllithium, n-butyllithium, s-butyllithium or t-butyllithium; or an alkylsodium such as methylsodium, butylsodium, s-butylsodium, or the like, and is preferably an alkyl lithium and particularly preferably n-butyllithium.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction

78
79

and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or a benzene such as benzene, toluene, xylene, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -100°C and 0°C , and preferably between -78°C and -45°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 2 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step C3

Step C3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XV) by reacting a compound having the general formula (XIII) with a compound having the general formula (XIV)

This process can be accomplished by reacting both compounds with a base in a solvent. The general preparation method of the compounds having the general formula (XIV) is described in literatures, J. Org. Chem., 45, 3916 (1980) and Acta. Chemica, Scandinavica, 426 (1987), and these compounds can easily be synthesized from well-known compounds.

The base employed in the above reaction can be, for example, a trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, tributylamine, or the like; or a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like, and is preferably a trialkylamine and particularly preferably triethylamine.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; an ester such as ethyl acetate, propyl acetate, butyl acetate, or the like;

or a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; and is preferably an ester and particularly preferably ethyl acetate.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -20°C and 80°C , and preferably between 0°C and 40°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 5 hours to 72 hours, and preferably from 24 hours to 48 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step C4

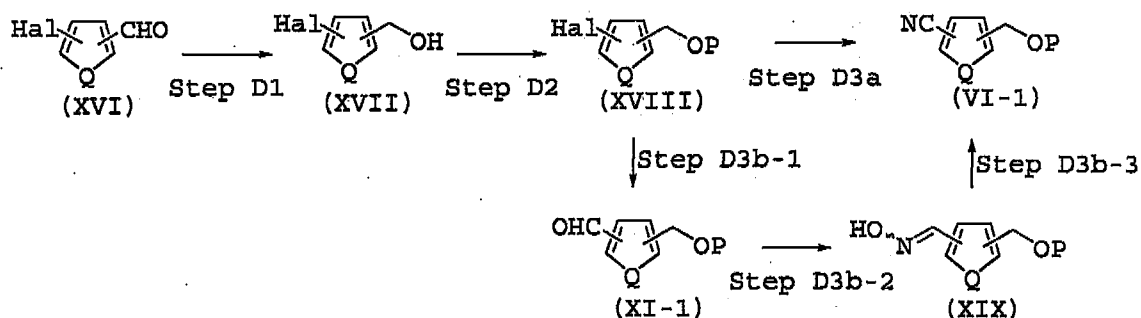
Step C4 is a process for the preparation of a compound having the general formula (II-2) by removing the protecting group P of the hydroxyl group of a compound having the general formula (XV).

This process can be carried out in the same manner as described in Step B4 of Method B.

The preparation method of the compound having the general formula (VI) used in Method B is different depending on the nature of the substituent W. Hereinafter, the general preparation procedures are described, for example, as Method D for the case that the substituent W is a thiophene ring or a furan ring and as Method E for the case that the substituent W is a group having a fused structure such as a 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophene ring or a 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran ring, respectively.

Method D

Method D is a method for the preparation of a compound having the general formula (VI-1), which is included in a compound having the general formula (VI), wherein the substituent W is a thiophene ring or a furan ring.



In the above reaction scheme, Hal represents a halogen atom as described above, and is preferably a bromine atom or an iodine atom, Q represents an oxygen atom or a sulfur atom, and P represents a protecting group for a hydroxyl group as described above.

Step D1

Step D1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XVII) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XVI) to a hydroxymethyl group.

This process is accomplished by reacting the compound (XVI) with a reducing agent in a solvent. Additionally, many of the compounds having the general formula (XVI) employed as the starting compounds are commercially available, and can also easily be synthesized according to publicly known preparation methods.

The reducing agent employed in the above reaction can be, for example, an aluminum hydride such as lithium aluminum hydride, sodium aluminum hydride or diisobutylaluminum hydride; a borohydride such as lithium borohydride, sodium borohydride or borane, and is preferably a borohydride and particularly preferably sodium borohydride.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, or the like, and is preferably an alcohol and particularly preferably methanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is

2/10

generally between -23°C and 50°C , and preferably between 0°C and 30°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 2 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step D2

Step D2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XVIII) by protecting a hydroxyl group of a compound having the general formula (XVII) with an appropriate protecting group for a hydroxyl group. The protecting group employed in this reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction in succeeding processes and additionally can easily be removed, and is preferably a trialkylsilane. The general preparation method for the case that a trialkylsilane is employed as the protecting group is described hereinafter.

This process can be carried out by reacting a compound having the general formula (XVII) with a silylating agent in the presence of a suitable base in a solvent.

The silylating agent employed in the above reaction can be, for example, a trialkylsilyl chloride such as triethylsilyl chloride, t-butyldimethylsilyl chloride, triisopropylsilyl chloride or t-butyldiphenylsilyl chloride; or a trialkylsilyl trifluoromethanesulfonate such as triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, t-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate or t-butyldiphenylsilyl trifluoromethanesulfonate, and is preferably a trialkylsilyl chloride, and particularly preferably t-butyldimethylsilyl chloride.

The base employed in the above reaction can be, for example, a

12/22

trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, or the like; an imidazole such as imidazole, 2-methylimidazole, or the like; or a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like, and is preferably an imidazole and particularly preferably imidazole.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform, or the like; or an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, or the like, and is preferably an amide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step D3

Step D3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-1) by converting a halogen atom of a compound having the general formula (XVIII) into a nitrile group.

This process can be carried out according to two methods, one of which is a method by a direct conversion of a halogen atom of a compound having general formula (XVIII) into a nitrile group (Step D3a) and the other is a method by derivatization of a compound (XVIII) to a compound having a formyl group (XI-1), followed by conversion of the formyl group into a nitrile group through an oximation reaction and a dehydration reaction (Step D3b). Hereinafter, these processes are described individually.

A/B
O

Step D3a

Step D3a is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-1) by converting a halogen atom of a compound having the general formula (XVIII) into a nitrile group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XVIII) with an appropriate cyanating agent in a solvent.

The cyanating agent employed in this reaction can be, for example, a copper compound such as copper cyanide; or a combination of a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, or the like, and a metal cyanide, such as zinc cyanide, trimethylsilyl cyanide, or tributyltin cyanide, and is preferably copper cyanide or a combination of tetrakis(triphenylphosphine)palladium and zinc cyanide and particularly preferably copper cyanide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, or the like, and is preferably an amide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 20°C and 180°C, and preferably between 100°C and 140°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 2 hours to 12 hours, and preferably from 3 hours to 10 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step D3b

Step D3b-1

Step D3b-1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XI-1) by converting a halogen atom of a compound having the general formula (XVIII) into a formyl group.

This process can also be used as the general preparation procedure of a compound having the general formula (XI) that is used as the starting material in Method C described hereinbefore.

This process is accomplished by carrying out a halogen-metal exchange on a compound having the general formula (XVIII), followed by reacting the resulting product with a suitable formylating agent in a solvent.

The metalating agent employed in the above reaction can be, for example, a metal such as metallic lithium, metallic magnesium, metallic zinc, or the like; or an alkyllithium such as n-butyllithium, s-butyllithium, t-butyllithium, or the like; and is preferably an alkyllithium and particularly preferably n-butyllithium.

The formylating agent employed in this reaction can be a formamide such as N,N-dimethylformamide, N-methylformanilide, N-formylpiperidine, or the like; a formate such as methyl formate, ethyl formate, propyl formate, or the like, and is preferably a formamide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as toluene, xylene, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -100°C and 0°C , and preferably between -78°C and -45°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 2 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

85

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step D3b-2

Step D3b-2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XIX) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XI-1) into an oxime group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XI-1) with hydroxylamine or a hydroxylamine equivalent in a solvent.

The hydroxylamine equivalent can be a solution of hydroxylamine such as an aqueous solution of hydroxylamine, a mixed solution of hydroxylamine and methanol, a mixed solution of hydroxylamine and ethanol, or the like; or a combination of a hydroxylamine salt, such as hydroxylamine hydrochloride, hydroxylamine phosphate, hydroxylamine sulfate, or the like, and a tri-lower alkylamine, such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or tributylamine, or an alkali metal carbonate, such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, or the like, and is preferably a combination of a hydroxylamine salt and a tri-lower alkylamine and particularly preferably a combination of hydroxylamine hydrochloride and triethylamine.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like, and is preferably a halogenated hydrocarbon and particularly preferably dichloromethane.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 80°C, and preferably between 20°C and 60°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes

4p
86

to 5 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step D3b-3

Step D3b-3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-1) by converting an oxime group of a compound having the general formula (XIX) into a nitrile group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XIX) with an appropriate dehydrating agent in a solvent.

The dehydrating agent employed in the above reaction can be a carbodiimide such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide (WSCl), or the like; a phosphorus compound such as diphosphorus pentaoxide or phosphorus oxychloride; or thionyl chloride or the like, and is preferably a carbodiimide and particularly preferably N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, or the like, and is preferably an aromatic hydrocarbon and particularly preferably toluene.

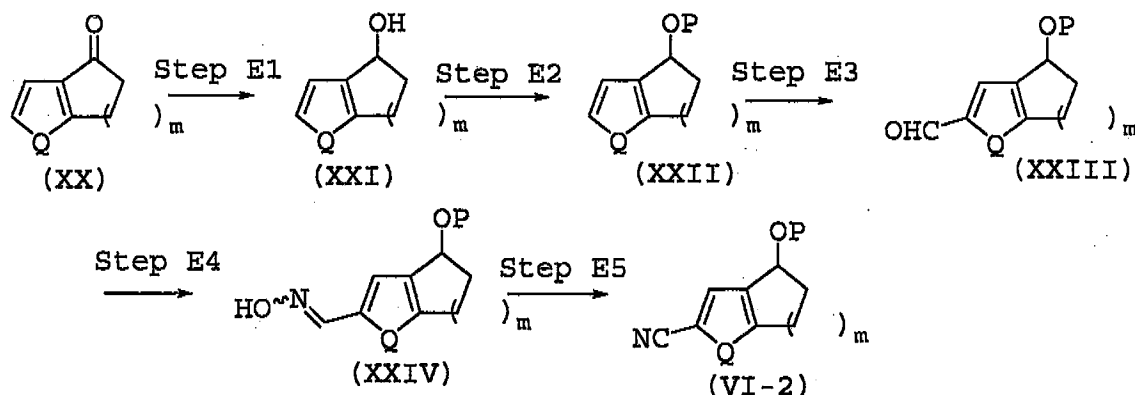
The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 20°C and 150°C, and preferably between 60°C and 110°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 2 hours to 24 hours, and preferably from 6 hours to 12 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Method E

Method E is a method for the preparation of a compound having the general formula (VI-2), which is included in a compound having the general formula (VI), wherein the substituent W is a group having a fused structure such as a 4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophene ring or a 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuran ring.



In the above reaction scheme, P and Q have the same meanings as those indicated hereinbefore, and m represents an integer of 1 or 2.

Step E1

Step E1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXI) by converting a carbonyl group of a compound having the general formula (XX) into a hydroxyl group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XX) with an appropriate reducing agent in a solvent. Additionally, of the compounds having the general formula (XX) employed as the starting compounds, the compounds wherein m is 2 are commercially available and can be obtained easily. Furthermore, the compounds wherein m is 1 can also be synthesized according to the preparation method(s) described in a literature, J. Am. Chem.

98

Soc., 127 (10), 3248-3249 (2005).

The reducing agent employed in the above reaction can be, for example, an aluminum hydride such as lithium aluminum hydride, sodium aluminum hydride or diisobutylaluminum hydride; a borohydride such as lithium borohydride, sodium borohydride, or borane, and is preferably a borohydride and particularly preferably sodium borohydride.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, or the like, and is preferably an alcohol and particularly preferably methanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 2 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step E2

Step E2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXII) by protecting a hydroxyl group of a compound having the general formula (XXI) with an appropriate protecting group for a hydroxyl group. Such protecting group employed in this reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction in succeeding processes and additionally can easily be removed, and is preferably a trialkylsilane. The general preparation method for the case that a trialkylsilane is employed as the protecting group is described hereinafter.

This process can be carried out by reacting a compound having

89

the general formula (XXI) with a silylating agent in the presence of a suitable base in a solvent.

The silylating agent employed in the above reaction can be, for example, a trialkylsilyl chloride such as triethylsilyl chloride, t-butyldimethylsilyl chloride, triisopropylsilyl chloride or t-butyldiphenylsilyl chloride; or a trialkylsilyl trifluoromethanesulfonate such as triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, t-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate or t-butyldiphenylsilyl trifluoromethanesulfonate, and is preferably a trialkylsilyl chloride and particularly preferably t-butyldiphenylsilyl chloride.

The base employed in the above reaction can be, for example, a trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, or the like; an imidazole such as imidazole, 2-methylimidazole, or the like; or a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like and is preferably an imidazole and particularly preferably imidazole.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane or chloroform; or an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, or the like; and is preferably an amide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 100°C, and preferably between 0°C and 60°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

90
90

Step E3

Step E3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXIII) by introducing a formyl group into a compound having the general formula (XXII)

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXII) with a strong base, followed by reacting the resulting product with an appropriate formylating agent in a solvent.

The strong base employed in the above reaction can be, for example, an alkyllithium such as n-butyllithium, s-butyllithium or t-butyllithium; or an alkali metal amide such as lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazide, sodium hexamethyldisilazide, potassium hexamethyldisilazide, or the like, and is preferably an alkyllithium and particularly preferably n-butyllithium.

The formylating agent employed in this reaction can be a formamide such as N,N-dimethylformamide, N-methylformanilide, N-formylpiperidine, or the like; a formate such as methyl formate, ethyl formate, propyl formate, or the like and is preferably a formamide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as toluene, xylene, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -100°C and 0°C, and preferably between -78°C and 0°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this

9/1/01

reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step E4

Step E4 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXIV) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XXIII) into an oxime group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXIII) with hydroxylamine or a hydroxylamine equivalent in a solvent, and can be carried out in the same manner as described in Step D3b-2.

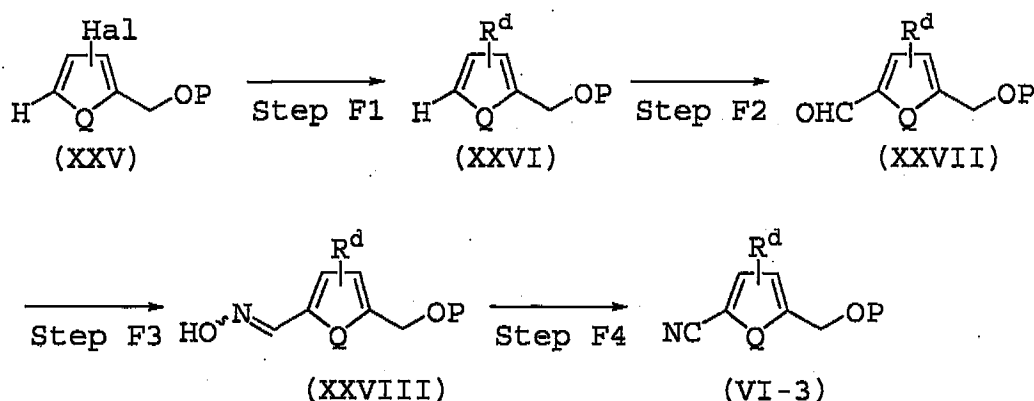
Step E5

Step E5 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-2) by converting an oxime group of a compound having the general formula (XXIV) into a nitrile group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXIV) with an appropriate dehydrating agent in a solvent, and can be carried out in the same manner as described in Step D3b-2.

Method F

Method F is a method for the preparation of a compound having the general formula (VI-3), which is included in a compound having the general formula (VI), wherein the substituent W is a thiophene ring or a furan ring and additionally, these rings are substituted with an alkyl group as a substituent R.

92
02

In the above reaction scheme, Hal represents a halogen atom as described above, and is preferably a bromine atom or an iodine atom, Q represents an oxygen atom or a sulfur atom, P represents a protecting group for a hydroxyl group as described above, and R^d represents a C₁-C₆ alkyl group.

Step F1

Step F1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXVI) by converting a halogen atom of a compound having the general formula (XXV) into an alkyl group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXV) with an alkylating agent in a solvent. Additionally, many of the compounds having the general formula (XXV) employed as the starting compounds can be synthesized according to Method D described hereinbefore.

The alkylating agent employed in the above reaction can be, for example, a combination of a nickel catalyst, such as [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]dichloronickel, bis(triphenylphosphine)dichloronickel or [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloronickel, and a Grignard reagent, such as an alkylmagnesium chloride, an alkylmagnesium bromide or an alkylmagnesium iodide; or a combination of a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium or dichlorobis(triphenylphosphine)palladium, and an alkylboric acid, such as a mono-alkylboric acid, an ester of mono-alkylboric acid,

9/3/03

a dialkylboric acid or an ester of dialkylboric acid, and is preferably a combination of a nickel catalyst and a Grignard reagent and particularly preferably a combination of [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]dichloronickel and an alkylmagnesium bromide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 60°C, and preferably between -10°C and 40°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step F2

Step F2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXVII) by converting a hydrogen atom of a compound having the general formula (XXVI) into a formyl group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXVI) with an appropriate base, followed by reacting the resulting product with a formylating agent in a solvent.

The base employed in the above reaction can be, for example, an alkylolithium such as n-butyllithium, sec-butyllithium or t-butyllithium; or a metal amide such as lithium diisopropylamide, lithium hexamethyldisilazide or potassium hexamethyldisilazide, and is preferably an alkylolithium and particularly preferably n-butyllithium.

9/14/07
AA

The formylating agent employed in this reaction can be a formamide such as N,N-dimethylformamide, 1-formylpyrrolidine or 1-formylpiperidine; or an isocyanide such as t-butyl isocyanide, 1,1,3,3-tetramethylbutyl isocyanide, or the like, and is preferably a formamide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -78°C and room temperature, and preferably between -78°C and 0°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step F3

Step F3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXVIII) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XXVII) into an oxime group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXVII) with hydroxylamine or a hydroxylamine equivalent in a solvent.

The hydroxylamine equivalent can be a solution of hydroxylamine such as an aqueous solution of hydroxylamine, a mixed solution of hydroxylamine and methanol, a mixed solution of hydroxylamine and ethanol, or the like; or a combination of a hydroxylamine salt, such as hydroxylamine hydrochloride, hydroxylamine phosphate, hydroxylamine sulfate, or the like, and a tri-lower alkylamine, such

98/05

as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine or tributylamine, or an alkali metal carbonate, such as sodium hydrogencarbonate, potassium hydrogencarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, or the like, and is preferably a combination of a hydroxylamine salt and a tri-lower alkylamine and particularly preferably a combination of hydroxylamine hydrochloride and triethylamine.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, or the like; or an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol, and is preferably a halogenated hydrocarbon and particularly preferably dichloromethane.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 80°C, and preferably between 20°C and 60°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 5 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step F4

Step F4 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-3) by converting an oxime group of a compound having the general formula (XXVIII) into a nitrile group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXVIII) with an appropriate dehydrating agent in a solvent.

The dehydrating agent employed in the above reaction can be a carbodiimide such as N,N'-dicyclohexylcarbodiimide, N,N'-diisopropylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide (WSC1), or the

GK
ab

like; a phosphorus compound such as diphosphorus pentaoxide or phosphorus oxychloride; or thionyl chloride, or the like, and is preferably a carbodiimide and particularly preferably N,N'-dicyclohexylcarbodiimide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, or the like; or an ether such as tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, or the like, and is preferably an aromatic hydrocarbon and particularly preferably toluene.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 20°C and 150°C, and preferably between 60°C and 110°C.

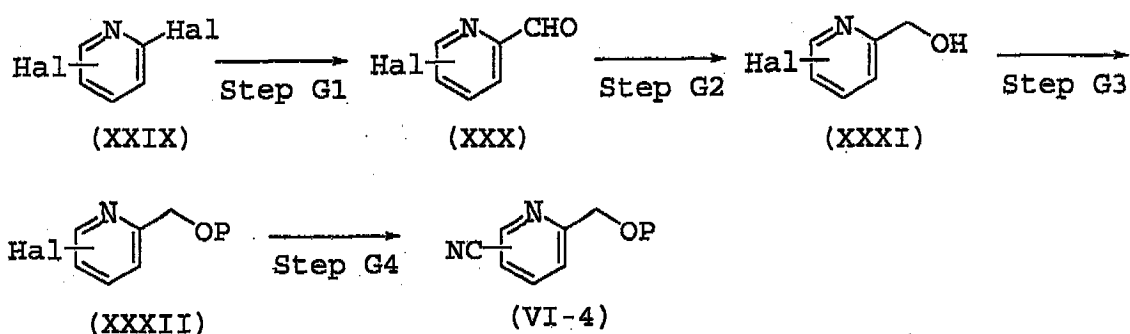
The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 2 hours to 24 hours, and preferably from 6 hours to 12 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Method G

Method G is a method for the preparation of a compound having the general formula (VI-4), which is included in a compound having the general formula (VI), wherein the substituent W is a pyridine ring.

CP
ax



In the above reaction scheme, Hal represents a halogen atom as described above, and is preferably a bromine atom or an iodine atom, and P represents a protecting group for a hydroxyl group as described above.

Step G1

Step G1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXX) by converting a halogen atom at the 2-position of a compound having the general formula (XXIX) into a formyl group.

This process is accomplished by carrying out a halogen-metal exchange on a compound having the general formula (XXIX), followed by reacting the resulting product with a suitable formylating agent in a solvent.

The metalating agent employed in the above reaction can be, for example, a metal such as metallic lithium, metallic magnesium, metallic zinc, or the like; or an alkyllithium such as n-butyllithium, s-butyllithium, t-butyllithium, or the like, and is preferably an alkyllithium and particularly preferably n-butyllithium.

The formylating agent employed in this reaction can be a formamide such as N,N-dimethylformamide, N-methylformanilide, N-formylpiperidine, or the like; or a formate such as methyl formate, ethyl formate, propyl formate, or the like, and is preferably a formamide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether,

98

tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as toluene, xylene, or the like, and is preferably an aromatic hydrocarbon and particularly preferably toluene.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -100°C and 0°C , and preferably between -78°C and -45°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 5 hours, and preferably from 30 minutes to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step G2

Step G2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXXI) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XXX) into a hydroxymethyl group.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXX) with a reducing agent in a solvent.

The reducing agent employed in the above reaction can be, for example, an aluminum hydride such as lithium aluminum hydride, sodium aluminum hydride or diisobutylaluminum hydride; a borohydride such as lithium borohydride, sodium borohydride or borane, and is preferably a borohydride and particularly preferably sodium borohydride.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, or the like, and is preferably an alcohol and particularly preferably methanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C , and preferably between 0°C and 30°C .

99
01

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 2 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step G3

Step G3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXXII) by protecting a hydroxyl group of a compound having a general formula (XXXI) with an appropriate protecting group for a hydroxyl group. The protecting group employed in this reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction in succeeding processes and additionally can easily be removed, and is preferably a trialkylsilane. The general preparation method for the case that a trialkylsilane is employed as the protecting group is described hereinafter.

This process can be carried out by reacting a compound having the general formula (XXXI) with a silylating agent in the presence of a suitable base in a solvent.

The silylating agent employed in the above reaction can be, for example, a trialkylsilyl chloride such as triethylsilyl chloride, t-butyldimethylsilyl chloride, triisopropylsilyl chloride or t-butyldiphenylsilyl chloride; or a trialkylsilyl trifluoromethanesulfonate such as triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, t-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate or t-butyldiphenylsilyl trifluoromethanesulfonate, and is preferably a trialkylsilyl chloride and particularly preferably t-butyldimethylsilyl chloride.

The base employed in the above reaction can be, for example, a trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, or the like; an imidazole such as imidazole or 2-methylimidazole; or

100
10

a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like, and is preferably an imidazole and particularly preferably imidazole.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane or chloroform; or an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, or the like; and is preferably an amide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C , and preferably between 0°C and 30°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step G4

Step G4 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-4) by converting a halogen atom of a compound having the general formula (XXXII) into a nitrile group.

This process is accomplished by reacting a compound having the general formula (XXXII) with an appropriate cyanating agent in a solvent.

The cyanating agent employed in this reaction can be, for example, a copper compound such as copper cyanide; or a combination of a palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine)palladium, dichlorobis(triphenylphosphine)palladium,

[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium, or the like, and a metal cyanide, such as zinc cyanide, trimethylsilyl cyanide or tributyltin cyanide, and is preferably a combination of palladium catalyst and zinc cyanide and particularly preferably a

101

combination of

[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium and zinc cyanide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidinone, or the like; and is preferably an amide and particularly preferably N-methyl-2-pyrrolidinone.

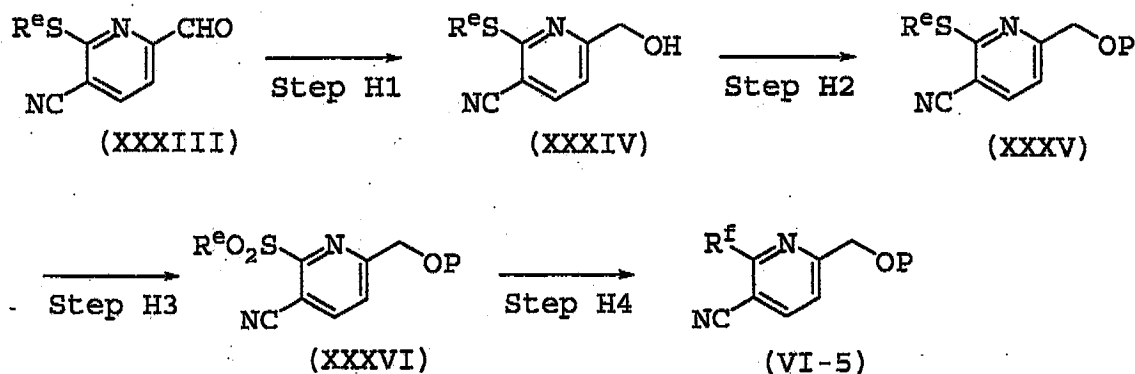
The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 20°C and 180°C, and preferably between 80°C and 120°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Method H

Method H is a method for the preparation of a compound having the general formula (VI-5), which is included in a compound having the general formula (VI), wherein the substituent W is a pyridine ring and additionally, the ring is substituted with an alkyl group as a substituent.

102
102

In the above reaction scheme, R^{e} and R^{f} are the same or different and each represents a C_1 - C_6 alkyl group, and is preferably a methyl group or an ethyl group, and P represents a protecting group for a hydroxyl group as described above.

Step H1

Step H1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXXIV) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XXXIII) into a hydroxymethyl group. Additionally, as to the compound having the general formula (XXXIII) employed as the starting compounds, commercially available 6-formyl-2-(methylsulfanyl)nicotinonitrile, and the like (Maybridge Chemicals Ltd.) can be used.

This process can be accomplished by reacting a compound having the general formula (XXXIII) with a reducing agent in a solvent.

The reducing agent employed in the above reaction can be, for example, an aluminum hydride such as lithium aluminum hydride, sodium aluminum hydride, or diisobutylaluminum hydride; a borohydride such as lithium borohydride, sodium borohydride or borane, and is preferably a borohydride and particularly preferably sodium borohydride.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, or the like, and is

103
103

preferably an alcohol and particularly preferably methanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 2 hours, and preferably from 30 minutes to 1 hour.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step H2

Step H2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXXV) by protecting a hydroxyl group of a compound having the general formula (XXXIV) with an appropriate protecting group for a hydroxyl group. The protecting group employed in this reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction in succeeding processes and additionally can easily be removed, and is preferably a trialkylsilane. The general preparation method for the case that a trialkylsilane is employed as the protecting group is described hereinafter.

This process can be carried out by reacting a compound having the general formula (XXXIV) with a silylating agent in the presence of a suitable base in a solvent.

The silylating agent employed in the above reaction can be, for example, a trialkylsilyl chloride such as triethylsilyl chloride, t-butyldimethylsilyl chloride, triisopropylsilyl chloride or t-butyldiphenylsilyl chloride; or a trialkylsilyl trifluoromethanesulfonate such as triethylsilyl trifluoromethanesulfonate, t-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, triisopropylsilyl trifluoromethanesulfonate or t-butyldiphenylsilyl trifluoromethanesulfonate, and is preferably a trialkylsilyl chloride and particularly preferably triisopropylsilyl chloride.

104
104

The base employed in the above reaction can be, for example, a trialkylamine such as triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, or the like; an imidazole such as imidazole, 2-methylimidazole, or the like; or a pyridine such as pyridine, lutidine, collidine, or the like, and is preferably an imidazole and particularly preferably imidazole.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane or chloroform; or an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, or the like; and is preferably an amide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step H3

Step H3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXXVI) by oxidizing an alkylthio group of a compound having the general formula (XXXV).

This process is accomplished by reacting a compound having the general formula (XXXV) with an appropriate oxidizing agent in a solvent.

The oxidizing agent employed in the above reaction can be, for example, a peracid such as peracetic acid, perbenzoic acid, or m-chloroperbenzoic acid; a permanganate such as sodium permanganate or potassium permanganate, and is preferably a peracid and

105
105

particularly preferably m-chloroperbenzoic acid.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an alcohol such as methanol, ethanol, isopropanol, or the like; or a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform, or the like, and is preferably an alcohol and particularly preferably ethanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -23°C and 50°C, and preferably between 0°C and 30°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 3 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step H4

Step H4 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VI-5) by converting an alkylsulfone group of a compound having the general formula (XXXVI) into an alkyl group.

This process is carried out by reacting a compound having the general formula (XXXVI) with an alkylating agent in a solvent.

The alkylating agent employed in the above reaction can be, for example, a Grignard reagent such as an alkylmagnesium chloride, an alkylmagnesium bromide or an alkylmagnesium iodide; or an alkyllithium such as methyllithium, ethyllithium or isopropyllithium, and is preferably a Grignard reagent.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene or xylene, and is preferably an ether and particularly preferably diethyl ether.

The reaction temperature employed in the above reaction is

106

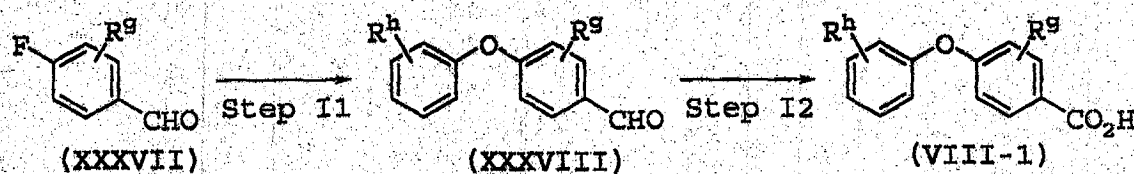
generally between -100°C and 0°C , and preferably between -78°C and -23°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 4 hours, and preferably from 1 hour to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Method I

Method I is a method for the preparation of a compound having the general formula (VIII-1), which is included in a compound having the general formula (VIII), wherein the substituent Z is a phenoxy group which may optionally be substituted with substituent(s) and additionally, the substituent Y is a benzene ring which may optionally be substituted with substituent(s), and the LG is a hydroxyl group.



In the above reaction scheme, R^g and R^h are the same or different and each represents a group selected from Substituent group A' described above.

Step I1

Step I1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XXXVIII) by substituting a fluorine atom of a compound having the general formula (XXXVII) with a phenoxy group, which may optionally be substituted with substituent(s).

This process is carried out by reacting a compound having the general formula (XXXVII) with various phenols in the presence of an

109
107

appropriate base in a solvent.

The base employed in the above reaction can be, for example, an alkali metal carbonate such as lithium carbonate, sodium carbonate or potassium carbonate; or an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride, and is preferably an alkali metal carbonate and particularly preferably potassium carbonate.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an amide such as N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidinone, or the like; or an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like, and is preferably an amide and particularly preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 140°C, and preferably between 60°C and 100°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 1 hour to 24 hours, and preferably from 3 hours to 12 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step I2

Step I2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VIII-1) by oxidizing a formyl group of a compound having the general formula (XXXVIII).

This process is accomplished by reacting a compound having the general formula (XXXVIII) with an appropriate oxidizing agent in a solvent.

The oxidizing agent employed in the above reaction can be, for example, a hypochlorite such as sodium hypochlorite or potassium hypochlorite; a chlorite such as sodium chlorite or potassium chlorite; or a permanganate such as sodium permanganate or potassium

108
100

permanganate, and is preferably a chlorite and particularly preferably sodium chlorite.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, a combination of water and a tertiary alcohol such as t-butanol or t-amyl alcohol; or a combination of water and a halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, 1,2-dichloroethane, chloroform, or the like, and is preferably a combination of water and a tertiary alcohol and particularly preferably a combination of water and t-butanol.

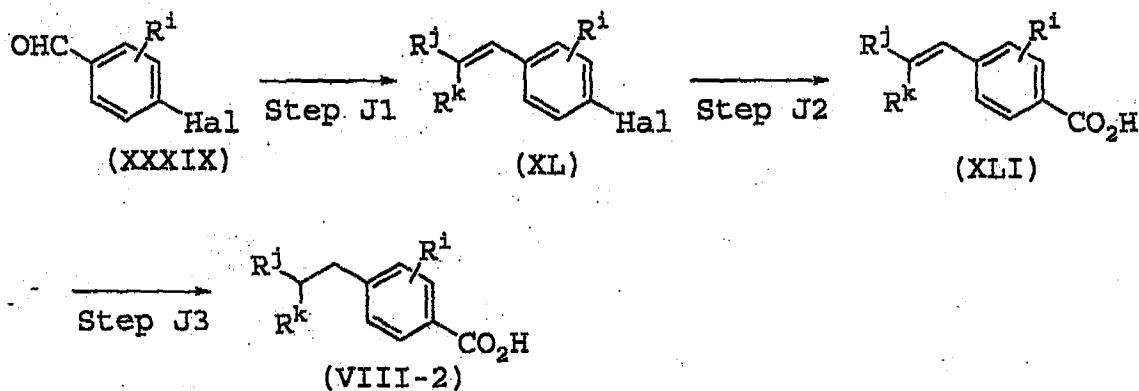
The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 60°C, and preferably between 0°C and 40°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 30 minutes to 24 hours, and preferably from 1 hour to 4 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Method J

Method J is a method for the preparation of a compound having the general formula (VIII-2), which is included in a compound having the general formula (VIII), wherein the substituent Z is an alkyl group which may optionally be branched and additionally, the substituent Y is a benzene ring which may optionally be substituted with substituent(s) and the LG is a hydroxyl group.



In the above reaction scheme, R^1 represents a group selected from Substituent group A described above, Hal represents a halogen atom as described above, and is preferably a bromine atom or an iodine atom, and R^j and R^k are the same or different and each represents a $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl group which may optionally be substituted with group(s) selected from Substituent group A described above.

Step J1

Step J1 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XL) by converting a formyl group of a compound having the general formula (XXXIX) into an alkenyl group.

This process is carried out by reacting a compound having the general formula (XXXIX) with various alkyltriphenylphosphonium salts in the presence of a suitable base in a solvent.

The base employed in the above reaction can be, for example, an alkoxide such as sodium methoxide, sodium ethoxide or potassium *t*-butoxide; an alkali metal hydride such as lithium hydride, sodium hydride or potassium hydride; or an alkyllithium such as *n*-butyllithium, *s*-butyllithium or *t*-butyllithium, and is preferably an alkoxide and particularly preferably potassium *t*-butoxide.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an amide such as *N,N*-dimethylformamide, *N,N*-dimethylacetamide, *N*-methyl-2-pyrrolidinone, or the like; or an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like, and is preferably an amide and particularly

110
110

preferably N,N-dimethylformamide.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -45°C and 100°C , and preferably between 0°C and 40°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 4 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step J2

Step J2 is a process for the preparation of a compound having the general formula (XLI) by converting a halogen atom of a compound having the general formula (XL) into a carboxyl group.

This process is accomplished by carrying out a halogen-metal exchange on a compound having the general formula (XL), followed by reacting the resulting product with carbon dioxide in a solvent.

The metalating agent employed in the above reaction can be, for example, a metal such as metallic lithium, metallic magnesium, metallic zinc, or the like; or an alkylolithium such as n-butyllithium, s-butyllithium, t-butyllithium, or the like; and is preferably an alkylolithium and particularly preferably n-butyllithium.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene, xylene, or the like, and is preferably an ether and particularly preferably tetrahydrofuran.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between -100°C and 0°C , and preferably between -78°C and -23°C .

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the

reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 4 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture and purified in the same manner as described in Step A1.

Step J3

Step J3 is a process for the preparation of a compound having the general formula (VIII-2) by reducing a double bond moiety of a compound having the general formula (XLI).

This process is carried out by reacting a compound having the general formula (XLI) with hydrogen in the presence of an appropriate transition metal catalyst in a solvent.

The transition metal catalyst employed in the above reaction can be, for example, a heterogeneous catalyst such as palladium on carbon, platinum oxide or Raney nickel; a homogeneous catalyst such as chlorotris(triphenylphosphine)rhodium or tetrakis(triphenylphosphine)palladium, and is preferably a heterogeneous catalyst and particularly preferably palladium on carbon.

The solvent employed in the above reaction is not particularly restricted provided that it has no adverse effect on the reaction and can be, for example, an alcohol such as methanol, ethanol or isopropanol; an ether such as diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, dioxane, or the like; or an aromatic hydrocarbon such as benzene, toluene, or xylene, and is preferably an alcohol and particularly preferably ethanol.

The reaction temperature employed in the above reaction is generally between 0°C and 80°C, and preferably between 20°C and 40°C.

The reaction time employed in the above reaction is different depending on the reaction temperature, the starting material, the reagent used or the solvent employed, but is generally from 15 minutes to 4 hours, and preferably from 30 minutes to 2 hours.

After the reaction is completed, the desired compound of this reaction can, if necessary, be isolated from the reaction mixture

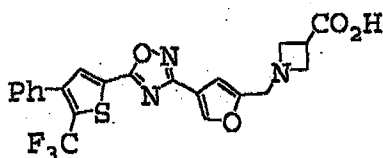
112

and purified in the same manner as described in Step A1.

[Examples]

(Example 1)

1-[(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-1-yl}-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid



(1a) [(4-Bromo-2-furyl)methoxy] (t-butyl)dimethylsilane

To a solution of 4-bromo-2-furaldehyde (5.0 g, 29 mmol) in methanol (40 ml) was added sodium borohydride (1.1 g, 29 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 1 hour. After evaporating the reaction mixture in vacuo, the residue obtained was diluted with ether, poured into water and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in N,N-dimethylformamide (30 ml) were added successively imidazole (3.9 g, 57 mmol) and t-butyldimethylchlorosilane (4.7 g, 31 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 4 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:97) as the eluent to afford the title compound (7.4 g) in a yield of 89 % as a colourless oily product.

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 4.60 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

113
113

IR Spectra (liquid film): 1230, 1257, 1464, 1473 cm^{-1} .

Mass spectrum (EI⁺) m/z: 290 (M⁺).

(1b) 5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-furaldehyde

To a solution of

[(4-bromo-2-furyl)methoxy](t-butyl)dimethylsilane (7.3 g, 25 mmol) that was obtained in Example 1 (1a) in tetrahydrofuran (50 ml) was slowly added dropwise n-butyllithium (a 1.6 M solution in hexane, 17 ml, 28 mmol) at -78°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 5 minutes. Subsequently, to the reaction mixture was furthermore added N,N-dimethylformamide (3.8 ml, 50 mmol) at the same temperature with stirring, and the resulting mixture was stirred for 45 minutes. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (10 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (100 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:49 to 1:19) as the eluent to afford the title compound (3.3 g) in a yield of 55 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1083, 1139, 1258, 1473, 1544, 1693 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 241 ((M+H)⁺).

(1c) 5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-furonitrile

To a solution of

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-furaldehyde (3.2 g, 13 mmol) that was obtained in Example 1 (1b) in dichloromethane (40 ml) were added successively hydroxylamine hydrochloride (1.0 g, 15 mmol) and triethylamine (3.7 ml, 27 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was evaporated in vacuo. Subsequently, to a

114
114

solution of the residue obtained in toluene (40 ml) was added N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (3.1 g, 15 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 90°C for 16 hours. After cooling to room temperature, hexane (40 ml) was added to the reaction mixture, and insoluble materials were removed by filtration with Celite. The filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:97) as the eluent to afford the title compound (1.8 g) in a yield of 57 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1087, 1142, 1258, 1464, 1473, 1540, 2238 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 238 ((M+H)⁺).

(1d)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxyfuran-3-carboximidamide

To a solution of

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-furonitrile (1.8 g, 7.6 mmol) that was obtained in Example 1 (1c) in ethanol (10 ml) was added a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (1.0 ml) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 1 hour. After evaporating the reaction mixture in vacuo, the residue obtained was diluted with ether, poured into water (40 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (2.0 g) in a yield of 97 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 4.62 (s, 2H), 4.69 (brs, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.64 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1059, 1594, 1613, 1671, 3203, 3376, 3498 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 271 ((M+H)⁺), 309 ((M+K)⁺).

(1e)

(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methanol

To a solution of

({[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxyfuran-3-carboximidamide (0.14 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 1 (1d) and 4-phenyl-5-(trifluoromethyl)thiophene-2-carbonyl chloride (0.17 g, 0.60 mmol) in dichloromethane (10 ml) was added.

N,N-diisopropylethylamine (0.17 ml, 1.0 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 1 hour. After stirring, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (1.0 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (1.0 ml) was added tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 0.75 ml, 0.75 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (0.20 g) in a yield of 10 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4.69 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.47 (s, 5H), 7.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1143, 1179, 1416, 1581, 1605, 1629, 3326 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 393 ((M+H)⁺).

146
146

(1f) Ethyl

1-[(4-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

A solution of (4-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methanol (0.20 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 1 (1e), carbon tetrabromide (0.20 g, 0.60 mmol), and triphenylphosphine (0.16 g, 0.60 mmol) in dichloromethane (1.0 ml) was stirred at 0°C for 1 hour. Subsequently, to the reaction mixture were added successively ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.12 g, 0.75 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.26 ml, 1.5 mmol) at the same temperature with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (1.0 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1) as the eluent to afford the title compound (0.21 g) in a yield of 84 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.3 Hz), 3.35 (quintet, 1H, J=7.3 Hz), 3.41 (t, 2H, J=7.3 Hz), 3.62 (t, 2H, J=7.3 Hz), 3.66 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.3 Hz), 6.72 (s, 1H), 7.46 (s, 5H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1125, 1178, 1203, 1216, 1581, 1606, 1624, 1727 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 504 ((M+H)⁺).

117
11

(1g)

1-[(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

To a solution of ethyl

1-[(4-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.20 g, 0.40 mmol) that was obtained in Example 1 (1f) in a mixed solvent of tetrahydrofuran (0.50 ml), methanol (0.50 ml) and water (0.50 ml) was added lithium hydroxide monohydrate (37 mg, 0.88 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, acetic acid (48 μ l, 0.88 mmol) was added to the reaction mixture to quench the reaction. Subsequently, to the resulting mixture was added a solution of oxalic acid (18 mg, 0.20 mmol) in methanol (0.5 ml) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. The white solid precipitated was collected by filtration using a Kiriya funnel, washed with a mixed solvent of water and methanol (3:7), and dried in vacuo to afford the title compound (82 mg) in a yield of 39 % as a white crystalline solid.

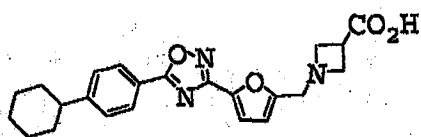
¹HNMR Spectrum (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 3.35 (quintet, 1H, J=7.8 Hz), 3.93 (t, 2H, J=8.3 Hz), 4.01 (t, 2H, J=9.3 Hz), 4.19 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 5H), 8.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1135, 1177, 1379, 1410, 1594, 1626, 3421 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 476 ((M+H)⁺).

(Example 2)

1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid



(2a) 5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-furonitrile

The crude product of the title compound thus obtained was

178
118

synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1c) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-furaldehyde (9.1 g, 38 mmol) [reference literature: Tetrahedron, vol. 50 (23), 6767 (1994)], hydroxylamine hydrochloride (2.9 g, 42 mmol), triethylamine (11 ml, 76 mmol) and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (8.6 g, 42 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (7.5 g) in a yield of 84 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.36 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.04 (d, 1H, J=3.4 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1093, 1122, 1258, 1464, 1473, 1524, 2120, 2233 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 238 (M⁺).

(2b)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxyfuran-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1d) using 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-2-furonitrile (7.5 g, 32 mmol) that was obtained in Example 2 (2a) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (4.0 ml). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (8.1 g) in a yield of 95 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 4.99 (brs, 2H), 6.28 (d, 1H, J=3.4 Hz), 6.70 (d, 1H, J=3.4 Hz), 8.76 (br, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1255, 1613, 1669, 3243, 3367, 3474 cm⁻¹

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 270 (M⁺).

119

(2c)

{5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methanol

A solution of

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxyfuran-2-carboximidamide (0.19 g, 0.70 mmol) that was obtained in Example 2 (2b), 4-cyclohexylbenzoic acid (0.16 g, 0.77 mmol), and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (0.17 g, 0.84 mmol) in dichloromethane (1.5 ml) was stirred for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was diluted with ether, and insoluble materials were removed by filtration with Celite, and then the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (1.0 ml) was added tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 1.1 ml, 1.1 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (0.18 g) in a yield of 81 % as a white crystalline solid.

¹H NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.51 (m, 5H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 1H), 4.74 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.50 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.16 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.38 (d, 2H, J=7.8 Hz), 8.11 (d, 2H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1157, 1216, 1344, 1406, 1561, 1584, 1613, 3369 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 325 ((M+H)⁺).

120
120

(2d) Ethyl

1-({5-[5-(4-cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

1-({5-[5-(4-cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methanol (0.18 g, 0.55 mmol) that was obtained in Example 2 (2c), carbon tetrabromide (0.22 g, 0.67 mmol), triphenylphosphine (0.18 g, 0.67 mmol), ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.14 g, 0.83 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.30 ml, 1.7 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1) as the eluent to afford the title compound (0.23 g) in a yield of 96 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.24-1.32 (m, 4H), 1.37-1.51 (m, 4H), 1.78 (d, 1H, J=12.7 Hz), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.34 (quintet, 1H, J=7.8 Hz), 3.44 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.64 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.73 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.3 Hz), 6.37 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J=3.4 Hz), 7.37 (d, 2H, J=8.3 Hz), 8.10 (d, 2H, J=8.3 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1374, 1561, 1614, 1736 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 436 ((M+H)⁺).

(2e)

1-({5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

To a solution of ethyl

1-({5-[5-(4-cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.23 g, 0.53 mmol) that was obtained in Example 2 (2d) in a mixed solvent of tetrahydrofuran (0.50 ml), methanol (0.50 ml) and water (0.50 ml) was added lithium hydroxide monohydrate (50 mg, 1.2 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, acetic

121

acid (65 μ l, 1.2 mmol) was added to the reaction mixture to quench the reaction. The white solid precipitated was collected by filtration using a Kiriya funnel, washed with a mixed solvent of water and methanol (3:7) and dried in vacuo to afford the title compound (122 mg) in a yield of 56 % as a white crystalline solid.

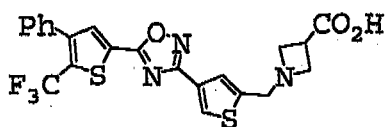
^1H NMR Spectrum (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 4H), 1.79 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 1.87-1.94 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 1H), 3.36 (quintet, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.97 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 4.05 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 4.27 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

IR Spectrum (KBr): 1346, 1410, 1442, 1503, 1561, 1588, 1618, 3105, 3430 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB $^+$) m/z : 408 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Example 3)

1-[(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-1-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid



(3a)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methylthiophene-3-carbonitrile

To a solution of

[(4-bromo-2-thienyl)methoxy]t-butyldimethylsilane (9.0 g, 29 mmol) [reference literature : J. Med Chem., vol. 45, 5005 (2002)] in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added copper cyanide (4.7 g, 53 mmol) with stirring, and the resulting mixture was refluxed for 2 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was diluted with ether (80 ml), and after adding a 28% aqueous solution of ammonia (50 ml), the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was extracted with ether, and the extract was washed successively with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried

122
122

over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:50 to 1:4) as the eluent to afford the title compound (4.3 g) in a yield of 58 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.85 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

IR Spectrum (thin film): 1086, 1128, 1258, 2229 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 253 (M⁺).

(3b)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxythiophene-3-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1d) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)thiophene-3-carbonitrile (4.3 g, 17 mmol) that was obtained in Example 3 (3a) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (2.2 ml). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:10 to 2:5) as the eluent to afford the title compound (4.7 g) in a yield of 97 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.69 (brs, 1H), 4.79 (brs, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, J=1.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J=1.4 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1101, 1256, 1371, 1655, 3208, 3389, 3495 cm⁻¹

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 287 ((M+H)⁺).

(3c)

(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1e)

123
123

using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxythiophene-3-carboximidamide (0.43 g, 1.5 mmol) that was obtained in Example 3 (3b), 4-phenyl-5-(trifluoromethyl)thiophene-2-carbonyl chloride (0.52 g, 1.8 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.52 ml, 3.0 mmol), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride (3.0 ml, 3.0 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:2 to 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.60 g) as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400M Hz, CDCl₃) δ ppm: 1.95 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.45 (s, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.07 (d, 1H, J=1.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1126, 1183, 1268, 1313, 1417, 1578, 1606, 3324 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 409 ((M+H)⁺).

(3d) Ethyl

1-[(4-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

(4-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol (0.10 g, 0.25 mmol) that was obtained in Example 3 (3c), carbon tetrabromide (0.17 g, 0.50 mmol), triphenylphosphine (0.13 g, 0.50 mmol), ethyl

3-azetidinecarboxylate hydrochloride (62 mg, 0.38 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.11 ml, 0.63 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by thin layer chromatography on a silica gel plate using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:3) as the developing solvent to afford the title compound (73 mg) in a yield of 56 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz), 3.31-3.41

524
124

(m, 3H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, J=7.0 Hz), 7.47 (s, 6H), 7.89 (d, 1H, J=1.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J=1.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1132, 1180, 1197, 1272, 1316, 1577, 1608, 1720 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 520 ((M+H)⁺).

(3e)

1-[(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

To a solution of ethyl

1-[(4-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (70 mg, 0.13 mmol) that was obtained in Example 3 (3d) in dioxane (2 ml) was added a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.39 ml, 0.39 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, acetic acid (22 μl , 0.39 mmol) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was evaporated in vacuo. To the residue thus obtained were added successively methanol (1 ml) and water (1 ml) with stirring, and the white solid precipitated was collected by filtration using a Kiriya funnel, washed with a mixed solvent of water and methanol (3:7) and dried in vacuo to afford the title compound (34 mg) in a yield of 53 % as a crystalline white solid.

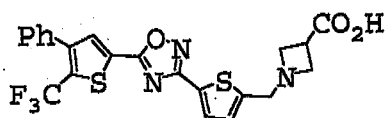
¹H NMR Spectrum (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 3.75-3.88 (m, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 4.46-4.58 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.93 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1133, 1178, 1270, 1579, 1605, 3429 cm^{-1}

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 492 ((M+H)⁺).

(Example 4)

1-[(5-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

128
125

(4a)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methylthiophene-2-carbonitrile

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 3 (3a) using [(5-bromo-2-thienyl)methoxy]t-butyl dimethylsilane (2.4 g, 7.8 mmol) [reference literature: Tetrahedron, vol. 39, 2531 (1983)] and copper cyanide (1.3 g, 14 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:50 to 1:7) as the eluent to afford the title compound (1.1 g) in a yield of 56 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.88 (d, 2H, J=1.2 Hz), 6.70 (dt, 1H, J=3.9 Hz, 1.2 Hz), 7.46 (d, 1H, J=3.9 Hz).

IR Spectrum (thin film): 1096, 1258, 1377, 1464, 1472, 2219 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 253 (M⁺).

(4b)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1d) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methylthiophene-2-carbonitrile (1.3 g, 5.0 mmol) that was obtained in Example 4 (4a) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (0.7 ml). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by recrystallization from a mixed solvent of ethyl acetate and hexane to afford the title compound (1.2 g) in a yield of 81 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.82 (brs, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.81 (brs, 1H), 6.84 (d, 1H, J=3.7 Hz),

26
126

7.11 (d, 1H, J=3.7 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1067, 1250, 1256, 1368, 1387, 1588, 1658, 3206, 3384, 3498 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 286 (M⁺).

(4c)

(5-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1e) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.43 g, 1.5 mmol) that was obtained in Example 4 (4b), 4-phenyl-5-(trifluoromethyl)thiophene-2-carbonyl chloride (0.52 g, 1.8 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.52 ml, 3.0 mmol), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride (3.0 ml, 3.0 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:2) as the eluent to afford the title compound (0.60 g) in a yield of 99 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.97 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, J=3.7 Hz), 7.45 (s, 5H), 7.72 (d, 1H, J=3.7 Hz), 7.88 (q, 1H, J=1.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1108, 1126, 1176, 1269, 1373, 1572, 3322 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 409 ((M+H)⁺).

(4d) Ethyl

1-[(5-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

(5-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol (0.12 g, 0.29 mmol) that was obtained in

12/5/21

Example 4 (4c), carbon tetrabromide (0.19 g, 0.58 mmol), triphenylphosphine (0.15 g, 0.58 mmol), ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (62 mg, 0.38 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.13 ml, 0.73 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by thin layer chromatography on a silica gel plate using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (4:5) as the developing solvent to afford the title compound (0.12 g) in a yield of 80 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.0 Hz), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, J=7.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J=3.7 Hz), 7.45 (s, 5H), 7.69 (d, 1H, J=3.7 Hz), 7.87 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1133, 1182, 1214, 1269, 1284, 1373, 1571, 1734 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 520 ((M+H)⁺).

(4e)

1-[(5-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (60 mg) was synthesized in a yield of 53 % as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 3 (3e) using ethyl

1-[(5-{5-[4-phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.12 g, 0.23 mmol) that was obtained in Example 4 (4d) and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.69 ml, 0.69 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 3.80-3.92 (m, 1H), 4.33-4.48 (m, 2H), 4.52-4.65 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.45-7.57 (m, 6H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

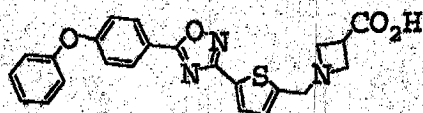
IR Spectrum (KBr): 1134, 1179, 1214, 1267, 1366, 1379, 1570, 1605, 3429 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 492 ((M+H)⁺).

128
129

(Example 5)

1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(5a)

{5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol

To a solution of 4-phenoxybenzoic acid (0.12 g, 0.55 mmol) in acetonitrile (5 ml) were added successively 1-hydroxybenzotriazole (88 mg, 0.65 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.12 g, 0.60 mmol), 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.14 g, 0.5 mmol) that was obtained in Example 4 (4b) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After stirring, water (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 0.1N hydrochloric acid, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (4.0 ml) was added tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 1.0 ml, 1.0 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 3 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (97 mg) in a yield of 55 %

129
129

as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.89 (t, 1H, J=5.9 Hz), 4.89 (d, 2H, J=5.9 Hz), 7.03-7.10 (m, 4H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J=3.5 Hz), 8.61 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1241, 1366, 1487, 1575, 1590, 1613, 3331 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 351 ((M+H)⁺).

(5b) Ethyl

1-({5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

{5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol (97 mg, 0.28 mmol) that was obtained in Example 5 (5a), carbon tetrabromide (0.19 g, 0.56 mmol), triphenylphosphine (0.15 g, 0.56 mmol), ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (70 mg, 0.42 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.18 ml, 1.1 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by thin layer chromatography on a silica gel plate using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (4:3) as the developing solvent to afford the title compound (93 mg) in a yield of 72 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz), 3.29-3.41 (m, 3H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, J=7.0 Hz), 6.96 (d, 1H, J=3.3 Hz), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.23 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.42 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J=3.3 Hz), 8.14 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1168, 1196, 1246, 1367, 1489, 1732 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 462 ((M+H)⁺).

(5c)

1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (69 mg) was synthesized in a yield of 80 %

180
135

as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 3 (3e) using ethyl

1-({5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate (90 mg, 0.20 mmol) that was obtained in Example 5 (5b) and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.60 ml, 0.60 mmol).

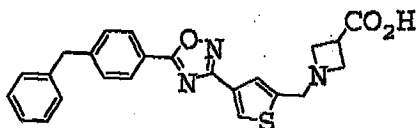
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 3.76-3.87 (m, 1H), 4.35-4.44 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.15 (d, 4H, J=8.6 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.84 (d, 1H, J=3.9 Hz), 8.18 (d, 2H, J=8.6Hz).

IR Spectrum (KBr): 1243, 1366, 1488, 1569, 1591, 1613, 3469 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 434 ((M+H)⁺).

(Example 6)

1-({4-[5-(4-Benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(6a)

{4-[5-(4-Benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 5 (5a) using 4-benzylbenzoic acid (0.12 g, 0.55 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (88 mg, 0.65 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (0.12 g, 0.60 mmol), 5-({[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}methyl)-N'-hydroxythiophene-3-carboximidamide (0.14 g, 0.5 mmol) that was obtained in Example 3 (3b), and tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 1.0 ml, 1.0 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by recrystallization from a mixed solvent of ethyl acetate and hexane to afford the title compound (99 mg) in a yield of 57 % as a white crystalline solid.

131

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.68 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.18-7.43 (m, 7H), 7.59 (s, 1H), 8.07-8.15 (m, 3H).
 IR Spectrum (KBr): 1019, 1418, 1495, 1563, 1585, 16161, 3334 cm⁻¹.
 Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 349 ((M+H)⁺).

(6b) Ethyl

1-({4-[5-(4-benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

{4-[5-(4-benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol (95 mg, 0.27 mmol) that was obtained in Example 6 (6a), carbon tetrabromide (0.18 g, 0.54 mmol), triphenylphosphine (0.14 g, 0.54 mmol), ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (67 mg, 0.41 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.12ml, 0.68 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by thin layer chromatography on a silica gel plate using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (6:4) as the developing solvent to afford the title compound (84 mg) in a yield of 68 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz), 3.30-3.39 (m, 3H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, J=7.0 Hz), 7.16-7.38 (m, 7H), 7.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1184, 1296, 1356, 1423, 1585, 1735cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 460 ((M+H)⁺).

(6c)

1-({4-[5-(4-benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (67 mg) was synthesized in a yield of 86 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using ethyl

1-({4-[5-(4-benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl

132

)azetidine-3-carboxylate (82 mg, 0.18 mmol) that was obtained in Example 6 (6b), and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.54 ml, 0.54 mmol).

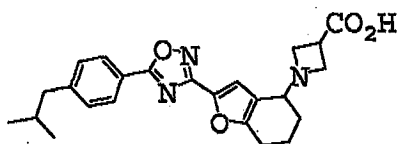
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 3.74-3.86 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.34-4.43 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.42 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, 2H, J=7.8 Hz), 8.31 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1323, 1387, 1428, 1562, 1587, 1604, 1616, 3427 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 432 ((M+H)⁺).

(Example 7)

1-{2-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate



(7a)

t-Butyl(dimethyl)(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yloxy)silane

To a solution of 6,7-dihydro-4-(5H)-benzofuranone (5.0 g, 37 mmol) in methanol (50 ml) was added sodium borohydride (1.4 g, 37 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 1 hour. After evaporating the reaction mixture in vacuo, the residue obtained was diluted with ether, poured into water (40 ml), and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo.

Subsequently, to a solution of the residue thus obtained in dimethylformamide (30 ml) were added successively imidazole (4.0 g, 59 mmol) and t-butyldimethylchlorosilane (4.9 g, 32 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with

133
13

a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:49 to 3:97) as the eluent to afford the title compound (7.2 g) in a yield of 77 % as a colourless oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.51 (dt, 1H, J=16.4 Hz, 6.3 Hz), 2.62 (dt, 1H, J=16.4 Hz, 6.3 Hz), 4.74 (t, 1H, J=6.3 Hz), 6.30 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.24 (d, 1H, J=1.6 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1074, 1255, 2858, 2932 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 252 (M⁺).

(7b)

4-{[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carboxaldehyde

To a solution of t-butyl(dimethyl)(4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yloxy)silane (4.1 g, 16 mmol) that was obtained in Example 7 (7a) in tetrahydrofuran (30 ml) was slowly added dropwise n-butyllithium (a 1.6 M solution in hexane, 31 ml, 49 mmol) at -78°C with stirring, and after raising the reaction temperature to 0°C, the resulting mixture was stirred for 30 minutes. After cooling again the reaction mixture to -78°C while stirring, N,N-dimethylformamide (13 ml, 162 mmol) was added to the reaction mixture with stirring, and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (10 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed

134
134

solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (4.3 g) in a yield of 94 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.61 (dt, 1H, J=17.6 Hz, 6.3 Hz), 2.73 (dt, 1H, J=17.6 Hz, 6.3 Hz), 4.75 (t, 1H, J=5.9 Hz), 7.15 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1074, 1085, 1525, 1678 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 280 ((M+H)⁺).

(7c)

4-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carbonitrile

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1c) using

4-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carboxaldehyde (4.3 g, 15.3 mmol) that was obtained in Example 7 (7b), hydroxylamine hydrochloride (1.2 g, 17 mmol), triethylamine (4.3 ml, 31 mmol), and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (3.5 g, 17 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (3.0 g) in a yield of 71 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.16-1.38 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.55 (dt, 1H, J=17.2 Hz, 5.9 Hz), 2.66 (dt, 1H, J=17.2 Hz, 5.9 Hz), 4.70 (t, 1H, J=5.9 Hz), 6.99 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1087, 1255, 1526, 1616, 2120, 2227 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 278 ((M+H)⁺), 300 ((M+Na)⁺).

12/18

(7d)

4-{[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N'-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1d) using

4-{[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carbonitrile (3.0 g, 11 mmol) that was obtained in Example 7 (7c) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (3.0 ml). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7) as the eluent to afford the title compound (2.7 g) in a yield of 82 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.54 (dt, 1H, J=17.4 Hz, 5.1 Hz), 2.65 (dt, 1H, J=17.2 Hz, 5.1 Hz), 4.72 (t, 1H, J=5.1 Hz), 4.85 (brs, 2H), 6.57 (brs, 1H), 6.62 (s, 1H). IR Spectrum (KBr): 1252, 1362, 1377, 1569, 1544, 1645, 1670, 3171, 3371, 3484 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 311 ((M+H)⁺).

(7e)

2-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-ol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 5 (5a) using 4-isobutylbenzoic acid (0.12 g, 0.66 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.11 g, 0.78 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.14 g, 0.72 mmol),

4-{[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-N'-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-2-carboximidamide (0.19 g, 0.6 mmol) that was obtained in Example 7 (7d), and tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 1.2 ml, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by

13/6
136

chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:2 - 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 75 % as a pale yellowish oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.7 Hz), 1.80-2.12 (m, 5H), 2.56 (d, 2H, J=7.4 Hz), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 4.80 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, J=8.2 Hz), 8.08 (d, 2H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (thin film): 1204, 1343, 1386, 1420, 1505, 1560, 1590, 1616, 3389 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 339 ((M+H)⁺).

(7f) Ethyl

1-{2-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

2-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-ol (0.15 g, 0.45 mmol) that was obtained in Example 7 (7e), carbon tetrabromide (0.30 g, 0.90 mmol), triphenylphosphine (0.24 g, 0.90 mmol), ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.11 g, 0.68 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.20 ml, 1.1 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by thin layer chromatography on a silica gel plate using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (4:3) as the developing solvent to afford the title compound (27 mg) in a yield of 13 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.60-1.87 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 2.56 (d, 2H, J=7.4 Hz), 2.60-2.83 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 3H), 3.51 (t, 1H, J=6.8 Hz), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, J=7.4 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, J=8.0 Hz), 8.10 (d, 2H, J=8.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1186, 1208, 1342, 1387, 1560, 1590, 1616, 1733 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 450 ((M+H)⁺).

137

(7g)

1-{2-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate

The title compound (13 mg) was synthesized in a yield of 50 % as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 3 (3e) using ethyl

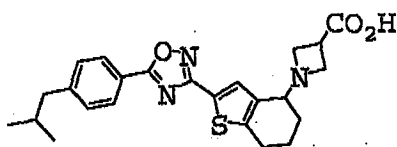
1-{2-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl}azetidine-3-carboxylate (25 mg, 0.056 mmol) that was obtained in Example 7 (7f), a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.17 ml, 0.17 mmol), and oxalic acid (3 mg, 0.028 mmol).
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.94 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.90-2.23 (m, 5H), 2.60 (d, 2H, J=7.0 Hz), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 4.38-4.73 (m, 5H), 7.40 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.43 (s, 1H), 8.13 (d, 2H, J=7.4 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1387, 1409, 1559, 1592, 1613, 3431 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 422 ((M+H)⁺).

(Example 8)

1-{2-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid



(8a) 2-Bromo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-4-ol

To a solution of 4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl acetate (5.1 g, 26 mmol) in chloroform (30 ml) was added N-bromosuccinimide (5 g, 28 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (40 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution

138
138

of the residue thus obtained in a mixed solvent of tetrahydrofuran (20 ml) and water (20 ml) was added sodium hydroxide (2.3 g, 57 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7) as the eluent to afford the title compound (5.0 g) in a yield of 82 % as a colourless oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.67 (d, 1H, J=6.6 Hz), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 6.97 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1182, 1435, 1453, 3330 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 232 (M⁺).

(8b)

[(2-Bromo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-4-yl)oxy] (t-butyl)dimethylsilane

To a solution of

2-bromo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-4-ol (5.0 g, 21 mmol) that was obtained in Example 8 (8a) in N,N-dimethylformamide (30 ml) were added successively imidazole (2.9 g, 43 mmol) and t-butyldimethylchlorosilane (3.5 g, 24 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (6.8 g) in a yield of 91 % as a colourless oily product.

B7
139

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.59 (dt, 1H, J=5.5 Hz, 16.4 Hz), 2.68 (dt, 1H, J=5.5 Hz, 16.4 Hz), 4.68 (t, 1H, J=5.5 Hz), 6.84 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1101, 1255, 2858, 2930 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 346 (M⁺).

(8c)

4-[[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-2-carboxaldehyde

To a solution of [(2-bromo-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-4-yl)oxy](t-butyl)dimethylsilane (5.6 g, 16 mmol) that was obtained in Example 8 (8b) in tetrahydrofuran (30 ml) was slowly added dropwise n-butyllithium (a 1.6 M solution in hexane, 11 ml, 18 mmol) at -78°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 5 minutes. Subsequently, to the resulting mixture was added N,N-dimethylformamide (2.5 ml, 32 mmol) at the same temperature with stirring, and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (10 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (4.4 g) in a yield of 92 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.16 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.78 (dt, 1H, J=5.4 Hz, 16.5 Hz), 2.87 (dt, 1H, J=5.4 Hz, 16.5 Hz), 4.77 (t, 1H, J=5.4 Hz), 7.58 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1240, 1255, 1462, 1673 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 296 (M⁺).

140

(8d)

4-[[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-2-carbonitrile

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1c) using

4-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-2-carboxaldehyde (4.4 g, 15.3 mmol) that was obtained in Example 8 (8c), hydroxylamine hydrochloride (1.1 g, 16 mmol), triethylamine (4.1 ml, 30 mmol), and N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (3.4 g, 16 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (4.1 g) in a yield of 94 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 4.72 (t, 1H, J=5.5 Hz), 7.43 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1103, 1256, 1460, 2215 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 294 ((M+H)⁺), 332 ((M+K)⁺).

(8e)

4-[[t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-N'-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1d) using

4-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-2-carbonitrile (4.1 g, 13.9 mmol) that was obtained in Example 8 (8d) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (2.0 ml).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7) as the eluent to afford the title compound (3.9 g) in a yield of 96 % as a white crystalline

(4)
(4)

solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.69 (dt, 1H, J=16.5 Hz, 5.5 Hz), 2.76 (dt, 1H, J=16.5 Hz, 5.5 Hz), 4.73 (t, 1H, J=5.5 Hz), 4.78 (brs, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (brs, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1255, 1361, 1584, 1648, 3295, 3370, 3462 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 327 ((M+H)⁺).

(8f)

2-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-4-ol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 2 (2c) using

4-[[t-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-N'-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-2-carboximidamide (0.15 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 8 (8e), 4-isobutylbenzoic acid (89 mg, 0.50 mmol), N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (0.11 g, 0.55 mmol), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride (0.75 ml, 0.75 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (92 mg) in a yield of 52 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.56 (d, 2H, J=7.4 Hz), 2.78 (dt, 1H, J=16.0 Hz, 4.7 Hz), 2.90 (dt, 1H, J=16.0 Hz, 4.7 Hz), 4.80-4.85 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.31 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.81 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1363, 1519, 1559, 1584, 1614, 3385 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 355 ((M+H)⁺).

142
142

(8g) Ethyl

1-{2-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}-azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1f) using

2-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophen-4-ol (92 mg, 0.26 mmol) that was obtained in Example 8 (8f), carbon tetrabromide (0.10 g, 0.31 mmol), triphenylphosphine (81 mg, 0.31 mmol), ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (65 mg, 0.39 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.14 ml, 0.78 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1) as the eluent to afford the title compound (44 mg) in a yield of 36 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.8 Hz), 1.29 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.70 (dt, 1H, J=11.2 Hz, 4.4 Hz), 1.75-1.83 (m, 3H), 1.93 (septet, 1H, J=6.8 Hz), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.56 (d, 2H, J=7.3 Hz), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.91 (dt, 1H, J=12.7 Hz, 4.5 Hz), 3.30 (quintet, 1H, J=7.8 Hz), 3.37 (t, 1H, J=6.8 Hz), 3.41 (t, 1H, J=3.9 Hz), 3.56 (t, 1H, J=7.3 Hz), 3.59-3.65 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, J=6.8 Hz), 7.31 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.65 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J=8.3 Hz). IR Spectrum (thin film): 1186, 1332, 1363, 1450, 1517, 1560 cm⁻¹. Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 466 ((M+H)⁺).

(8h)

1-{2-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (26 mg) was synthesized in a yield of 64 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 2 (2e) using ethyl 1-{2-[5-(4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothien-4-yl}-azetidine-3-carboxylate (44 mg, 0.094 mmol) that was obtained in Example 8 (8g), lithium hydroxide monohydrate

143

(8.7 mg, 0.20 mmol), and acetic acid (11 μ l, 0.20 mmol).

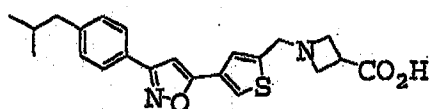
^1H NMR Spectrum (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 0.94 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.90-2.01 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.60 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.91 (dt, 1H, $J=17.5$ Hz, 7.3 Hz), 3.01 (dt, 1H, $J=17.5$ Hz, 5.4 Hz), 3.37 (quintet, 1H, $J=7.8$ Hz), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.31 (t, 1H, $J=9.3$ Hz), 4.35-4.45 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.86 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

IR Spectrum (thin film): 1517, 1559, 1613, 1714, 3428 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB $^+$) m/z : 438 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Example 9)

1-({4-[3-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(9a) 4-[(Trimethylsilyl)ethynyl]thiophene-2-carboxaldehyde

To a solution of 4-bromo-2-thiophenecarboxaldehyde (3.0 g, 16 mmol) in N,N -dimethylformamide (30 ml) were added successively (trimethylsilyl)acetylene (11 ml, 79 mmol), triethylamine (13 ml, 94 mmol), and dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (1.1 g, 1.6 mmol) under a nitrogen atmosphere with stirring, and the resulting mixture was stirred at 80°C for 2 hours under a nitrogen atmosphere. After stirring, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate, poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride (250 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:1 to 1:19) as the eluent to afford the title compound (3.3 g) in a yield of 100 % as a brown oily product.

^1H NMR Spectrum (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.25 (s, 9H), 7.77 (s, 1H),

144
144

7.81 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 665, 761, 847, 966, 1182, 1230, 1250, 1434, 1684, 2163, 2823, 2899, 2960, 3097 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI^+) m/z : 208 (M^+).

(9b) 4-Ethynylthiophene-2-carboxaldehyde

To a solution of

4-[(trimethylsilyl)ethynyl]thiophene-2-carboxaldehyde (3.3 g, 16 mmol) that was obtained in Example 9 (9a) in methanol (160 ml) was added potassium carbonate (4.3 g, 31 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, insoluble materials were removed by filtration, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue thus obtained was diluted with ethyl acetate, poured into water (100 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:1 to 1:19) as the eluent to afford the title compound (1.5 g) in a yield of 69 % as a brown solid.

^1H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 616, 661, 726, 800, 858, 1124, 1190, 1231, 1364, 1432, 1673, 3098, 3426 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI^+) m/z : 136 (M^+).

(9c) (4-Ethynyl-2-thienyl)methanol

To a solution of 4-ethynylthiophene-2-carboxaldehyde (1.5 g, 11 mmol) that was obtained in Example 9 (9b) in methanol (30 ml) was added sodium borohydride (0.49 g, 13 mmol) at 0°C with stirring, and then the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. After cooling the reaction mixture to 0°C , water (100 ml) was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a

145

saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9 to 3:7) as the eluent to afford the title compound (0.88 g) in a yield of 60 % as a brown oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.82 (t, 1H, J=6.1 Hz), 3.01 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, J=6.1 Hz), 4.79 (d, 1H, J=6.1 Hz), 7.04 (d, 1H, J=1.0 Hz), 7.46 (d, 1H, J=1.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 609, 660, 761, 846, 1012, 1116, 1165, 1185, 1356, 1370, 2111, 2875, 2932, 3107, 3289 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 138 (M⁺).

(9d) t-Butyl[(4-ethynyl-2-thienyl)methoxy]dimethylsilane

To a solution of (4-ethynyl-2-thienyl)methanol (0.88 g, 6.4 mmol) that was obtained in Example 9 (9c) in dichloromethane (20 ml) were added successively triethylamine (1.3 ml, 9.6 mmol), t-butyldimethylchlorosilane (1.2 g, 7.6 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (78 mg, 0.64 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, water (50 ml) was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was extracted with dichloromethane. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:1 to 1:9) as the eluent to afford the title compound (1.5 g) in a yield of 94 % as a brown oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.98 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.91 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.38 (d, 1H, J=1.2 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 778, 838, 1080, 1122, 1171, 1257, 1374, 1464, 1472, 2858, 2930, 2956, 3313 cm⁻¹.

NAB
146

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 252 (M⁺).

(9e) 4-Isobutylbenzaldehyde oxime

To a solution of 4-isobutylbenzaldehyde (5.0 g, 31 mmol) in a mixed solvent of ethanol (25 ml) and pyridine (25 ml) was added hydroxylamine hydrochloride (2.4 g, 34 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After evaporating the reaction mixture in vacuo, the residue thus obtained was diluted with ether, poured into water (150 ml) and extracted with ether. The extract was washed successively with 1N hydrochloric acid and a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:19 to 1:9) as the eluent to afford the title compound (4.6 g) in a yield of 84 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.90 (d, 6H, J=6.8 Hz), 1.87 (m, 1H), 2.49 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.63 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 534, 790, 845, 962, 1296, 1466, 1517, 1611, 2869, 2925, 2957, 3308 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 177 (M⁺).

(9f) N-Hydroxy-4-isobutylbenzenecarboximidoyl chloride

To a solution of 4-isobutylbenzaldehyde oxime (1.0 g, 5.6 mmol) that was obtained in Example 9 (9e) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added N-chlorosuccinimide (0.15 g, 1.1 mmol) with stirring, and furthermore, a small amount of gaseous hydrochloric acid was bubbled into the resulting mixture under stirring, and then the resulting mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. After repeating the series of the same procedures described above five times in total, the reaction mixture was poured into ice water (100 ml) and extracted with ether. The extract was washed successively with water and a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried

147
147

over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo to afford the title compound (1.2 g) in a yield of 100 % as a yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (500M Hz, CDCl₃) δ ppm: 0.91 (d, 6H, J=6.8 Hz), 1.88 (m, 1H), 2.51 (d, 2H, J=7.3 Hz), 7.18 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.75 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.82 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 795, 850, 937, 994, 1185, 1249, 1413, 1466, 1609, 2957, 3380 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 211 (M⁺).

(9g) {4-[3-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-5-yl]-2-thienyl}methanol

To a solution of N-hydroxy-4-isobutylbenzenecarboximidoyl chloride (0.50 g, 2.4 mmol) that was obtained in Example 9 (9f) and t-butyl[(4-ethynyl-2-thienyl)methoxy]dimethylsilane (0.72 g, 2.8 mmol) that was obtained in Example 9 (9d) in ethyl acetate (10 ml) was added triethylamine (0.40 ml, 2.8 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue thus obtained in tetrahydrofuran (15 ml) was added tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 2.8 ml, 2.8 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to the residue obtained was added a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3) with stirring, and the solid precipitated was collected by filtration using a Kiriya funnel and washed with the same solvent to afford the title compound (0.44 g) in a yield of 59 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.91

148
140

(m, 1H), 1.98 (brs, 1H), 2.53 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.89 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 3H). IR Spectrum (KBr): 774, 794, 847, 1018, 1380, 1440, 1467, 1615, 2869, 2926, 2953, 3344 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 313 (M⁺).

(9h) Ethyl

1-({4-[3-(4-isobutylphenyl)isoxazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

A solution of

{4-[3-(4-isobutylphenyl)isoxazol-5-yl]-2-thienyl}methanol (0.43 g, 1.4 mmol) that was obtained in Example 9 (9g), carbon tetrabromide (0.68 g, 2.1 mmol) and triphenylphosphine (0.54 g, 2.1 mmol) in dichloromethane (15 ml) was stirred at 0°C for 5 minutes.

Subsequently, to the reaction mixture were added successively ethyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.34 mg, 2.1 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.60 ml, 3.4 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours.

After stirring, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (50 ml) and extracted with dichloromethane. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:4 to 3:2) as the eluent to afford the title compound (0.48 g) in a yield of 82 % as a white crystalline solid.

¹H NMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.7 Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.90 (m, 1H), 2.52 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.32-3.38 (m, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.0 Hz), 6.60 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 797, 1193, 1369, 1436, 1607, 1731, 2955, 3115 cm^{-1} .

245
149

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 425 ((M+H)⁺).

(9i)

1-({4-[3-(4-Isobutylphenyl)isoxazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

To a solution of ethyl

1-({4-[3-(4-isobutylphenyl)isoxazol-5-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.47 g, 1.1 mmol) that was obtained in Example 9 (9h) in 1,4-dioxane (15 ml) was added a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (3.3 ml, 3.3 mmol) at 0°C with stirring, and then the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After adding methanol (15 ml) and water (5 ml) to the reaction mixture, the resulting mixture was heated under stirring until the white solid precipitated was dissolved, and then acetic acid (0.19 ml, 3.3 mmol) was added. The white solid precipitated was collected by filtration using a Kiriya funnel, washed with methanol and dried in vacuo to afford the title compound (0.35 g) in a yield of 78 % as a white crystalline solid.

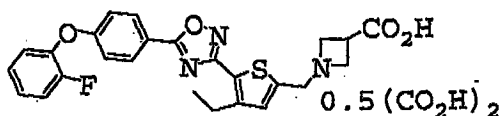
¹H NMR Spectrum (500 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.92 (m, 1H), 2.54 (d, 2H, J=7.3 Hz), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.35-4.60 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.77 (d, 1H, J=1.4 Hz), 7.82 (d, 2H, J=8.2 Hz), 8.06 (d, 1H, J=1.4 Hz).

IR Spectrum (KBr): 792, 826, 951, 1386, 1440, 1614, 2924, 2954, 3103, 3423 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 397 ((M+H)⁺).

(Example 10)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate



136

(10a) t-Butyl[(4-ethyl-2-thienyl)methoxy]dimethylsilane

To a solution of

[(4-bromo-2-thienyl)methoxy](t-butyl)dimethylsilane (0.61 g, 2.0 mmol) and [1,3-bis(diphenylphosphino)propane]dichloronickel (54 mg, 0.1 mmol) in ether (5 ml) was added slowly a 1.0 M solution of ethylmagnesium bromide in tetrahydrofuran (3.0 ml, 3.0 mmol) at 0°C with stirring, and after raising the reaction temperature to room temperature, the resulting mixture was stirred for 1 hour. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (0.44 g) in a yield of 95 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.21 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.58 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.82 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1077, 1131, 1174, 1255, 1463, 1471 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 255 ((M-H)⁺).

(10b)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethylthiophene-2-carboxaldehyde

To a solution of

t-butyl[(4-ethyl-2-thienyl)methoxy]dimethylsilane (1.3 g, 5.6 mmol) that was obtained in Example 10 (10a) in tetrahydrofuran (10 ml) was slowly added a 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane (4.2 ml, 6.7 mmol) at -78°C with stirring, and after raising the reaction temperature to 0°C, the resulting mixture was stirred for 30 minutes. Subsequently, the reaction temperature was lowered to -78°C again under stirring, and to the reaction mixture was added

N,N-dimethylformamide (0.86 ml, 11 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (1.3 g) in a yield of 86 % as a pale yellow oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.94 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.86 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1092, 1156, 1225, 1256, 1461, 1659 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 285 (M⁺).

(10c)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethylthiophene-2-carbonitrile

To a suspension of 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethylthiophene-2-carboxaldehyde (1.3 g, 4.8 mmol) that was obtained in Example 10 (10b) and hydroxylamine hydrochloride (0.37 g, 5.3 mmol) in dichloromethane (20 ml) were added successively methanol (2 ml) and triethylamine (1.3 ml, 9.6 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After removing the solvent in vacuo, toluene (10 ml) was added to the residue and the resulting mixture was evaporated azeotropically in vacuo. Subsequently, the residue obtained and dicyclohexylcarbodiimide (1.1 g, 5.3 mmol) were suspended in toluene (20 ml) and stirred at 90°C for 15 hours. After cooling to room temperature, hexane (20 ml) was added to the reaction mixture, and the resulting mixture was filtered with Celite. The filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title

152

compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (0.94 g) in a yield of 69 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.25 (t, 3H, J=7.8 Hz), 2.75 (q, 2H, J=7.8 Hz), 4.83 (s, 2H), 6.74 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1093, 1149, 1256, 2212 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 282 (M⁺).

(10d)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1d) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethylthiophene-2-carbonitrile (0.93 g, 3.3 mmol) that was obtained in Example 10 (10c) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (0.5 mL). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by recrystallization from hexane (6:4) to afford the title compound (0.60 g) in a yield of 60 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.20 (t, 3H, J=7.8 Hz), 2.76 (q, 2H, J=7.8 Hz), 4.80 (s, 4H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (br, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1059, 1590, 1643, 3284, 3357, 3491 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 315 (M⁺).

(10e) 4-(2-Fluorophenoxy)benzoic acid

To a solution of 4-fluorobenzaldehyde (1.2 g, 10 mmol) and 2-fluorophenol (1.3 g, 12 mmol) in N,N-dimethylformamide (10 ml) was added potassium carbonate (2.8 g, 20 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 100°C for 16 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated

153
152

aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in a mixture of tetrahydrofuran (5 ml), t-butanol (10 ml), and water (5 ml) were added successively 2-methyl-2-butene (5.3 ml, 50 mmol), potassium dihydrogenphosphate (3.4 g, 25 mmol), and sodium hypochlorite (2.7 g, 30 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. Subsequently, to the aqueous layer was added a 1M aqueous sodium hydroxide solution (20 ml), and the resulting aqueous layer was acidified with a 10M aqueous hydrochloric acid solution (2 ml) and extracted again with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo to afford the title compound (2.0 g) in a yield of 87 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.98 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.15-7.24 (m, 4H), 8.07 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1266, 1290, 1428, 1498, 1594, 1682, 2544, 2672, 2884, 2990 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 232 (M⁺).

(10f)

(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol

To a solution of 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d) and 4-(2-fluorophenoxy)benzoic acid (0.13 g, 0.55 mmol) that was obtained in Example 10 (10e) in dichloromethane (1.5 ml) was added dicyclohexylcarbodiimide (0.11 g, 0.55 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After stirring, hexane (2 ml) was added to the reaction mixture, and insoluble materials were removed by filtration, and the filtrate obtained was evaporated in vacuo. Subsequently,

134
134

to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (1 ml) was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.75 ml, 0.75 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 1 hour. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into water (10 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7 to 5:5) as the eluent to afford the title compound (0.18 g) in a yield of 89 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.8 Hz), 3.05 (q, 2H, J=7.8 Hz), 4.83 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.17-7.25 (m, 4H), 8.15 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1270, 1353, 1497, 1602, 3340 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 397 ((M+H)⁺).

(10g) Methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(4-ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol (0.17 g, 0.43 mmol) that was obtained in Example 10 (10f), carbon tetrabromide (0.17 g, 0.51 mmol), triphenylphosphine (0.13 g, 0.51 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.10 g, 0.65 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.23 mL, 1.3 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (5:5) to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 90 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.8 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.8 Hz), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.72 (s,

3H), 3.79 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.17-7.25 (m, 4H), 8.13 (d, 2H, J=8.8 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1497, 1514, 1557, 1604, 1737 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 494 ((M+H)⁺).

(10h)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate

The title compound (77 mg) was synthesized in a yield of 39 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1g) using methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.19 g, 0.38 mmol) that was obtained in Example 10 (10g), lithium hydroxide monohydrate (36 mg, 0.85 mmol), acetic acid (46 μL , 0.85 mmol), and oxalic acid (17 mg, 0.19 mmol).

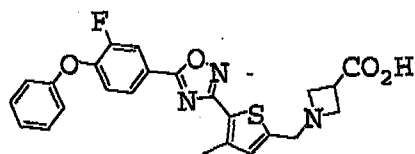
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.26 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.22 (quintet, 1H, J=8.6 Hz), 3.37 (t, 2H, J=8.2 Hz), 3.62 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.82 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.25-7.33 (m, 4H), 8.16 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1420, 1497, 1601, 1659, 3413 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 480 ((M+H)⁺).

(Example 11)

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid



(11a) t-Butyl(dimethyl)[(4-methyl-2-thienyl)methoxy]silane

To a solution of 2-hydroxymethyl-4-methylthiophene (1.8 g, 14 mmol) (reference literature: J. Heterocycl. Chem., vol. 19, 1125

156

(1982)) and imidazole (1.9 g, 28 mmol) in N,N-dimethylformamide (20 ml) was added t-butyldimethylsilyl chloride (2.3 g, 15 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 1:19) as the eluent to afford the title compound (2.5 g) in a yield of 74 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.78 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1077, 1130, 1256, 1464 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 242 ((M+H)⁺).

(11b)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyloxy]methyl)-3-methylthiophene-2-carboxaldehyde

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 10 (10b) using t-butyl(dimethyl)[(4-methyl-2-thienyl)methoxy]silane (2.5 g, 10 mmol) that was obtained in Example 11 (11a), 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane (7.8 mL, 12 mmol), and N,N-dimethylformamide (1.6 mL, 21 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (2.5 g) in a yield of 89 % as a pale yellowish oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1092, 1363, 1393, 1472, 1661 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 271 ((M+H)⁺).

15

(11c)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-methylthiophene-2-carbonitrile

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 10 (10c) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-methylthiophene-2-carboxaldehyde (2.5 g, 9.2 mmol) that was obtained in Example 11 (11b), hydroxylamine hydrochloride (0.71 g, 10 mmol), triethylamine (2.6 mL, 18 mmol), and dicyclohexylcarbodiimide (2.1 g, 10 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (2.5 g) in a yield of 100 % as a pale yellowish oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.71 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1093, 1150, 1258, 2120, 2214 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 268 ((M+H)⁺).

(11d)

5-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxy-3-methylthiophene-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1d) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-methylthiophene-2-carbonitrile (2.5 g, 9.2 mmol) that was obtained in Example 11 (11c) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (20 mL). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (1.4 g) in a yield of 52 % as a white crystalline solid.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 4.79 (s, 4H), 6.68 (s, 1H), 7.16 (br, 1H).

170

IR Spectrum (KBr): 1255, 1651, 3277, 3353, 3455 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB) m/z : 301 ($(M+H)^+$).

(11e) 3-Fluoro-4-phenoxybenzoic acid

The title compound (1.1 g) was synthesized in a yield of 93 % as a white crystalline solid by conducting a reaction similar to that mentioned in Example 10 (10e) using 3,4-difluorobenzaldehyde (0.71 g, 5.0 mmol), phenol (0.56 g, 6.0 mmol), potassium carbonate (1.4 g, 10 mmol), 2-methyl-2-butene (2.5 mL, 23 mmol), potassium dihydrogenphosphate (1.6 g, 12 mmol), and sodium hypochlorite (1.3 g, 14 mmol).

^1H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.96 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1025, 1275, 1444, 1492, 1692, 2596, 2673, 2983, 3065 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI^+) m/z : 232 (M^+).

(11f)

{5-[5-(3-Fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 10 (10f) using 5-([t-butyl(dimethyl)silyloxy]methyl)-N'-hydroxy-3-methylthiophene-2-carboximidamide (0.18 g, 0.60 mmol) that was obtained in Example 11 (11d), 3-fluoro-4-phenoxybenzoic acid (0.15 g, 0.66 mmol) that was obtained in Example 11 (11e), dicyclohexylcarbodiimide (0.14 g, 0.66 mmol), and 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.90 mL, 0.90 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (0.21 g) in a yield of 93 % as a white crystalline solid.

289
159

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.60 (s, 3H), 4.84 (d, 2H, J=5.9 Hz), 6.92 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.42 (t, 2H, J=6.6 Hz), 7.91 (dd, 1H, J=1.2 Hz, 8.6 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 10.9 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1444, 1488, 1577, 1590, 1626, 3264, 3327 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 383 ((M+H)⁺).

(11g) Methyl

1-({5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

{5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl}methanol (0.21 g, 0.55 mmol) that was obtained in Example 11 (11f), carbon tetrabromide (0.22 g, 0.66 mmol), triphenylphosphine (0.17 g, 0.66 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.13 g, 0.83 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.30 mL, 1.7 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (5:5) to afford the title compound (0.23 g) in a yield of 86 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.56 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 4H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 10.5 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1489, 1514, 1562, 1590, 1621, 1737 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 480 ((M+H)⁺).

(11h)

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.17 g) was synthesized in a yield of 74 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 2 (2e) using methyl

160
160

1-({5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-methyl-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.23 g, 0.48 mmol) that was obtained in Example 11 (11g), lithium hydroxide monohydrate (46 mg, 1.1 mmol), and acetic acid (60 μ L, 1.1 mmol).

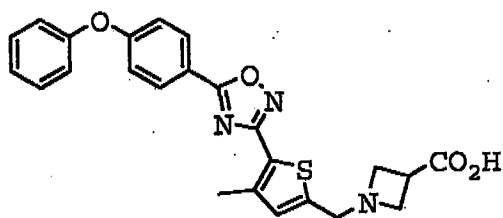
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 2.61 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 7.09 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.15 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, J=7.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.02 (d, 1H, J=11.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1272, 1340, 1507, 1515, 1561, 1591, 1619, 3404 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 466 ((M+H)⁺).

(Example 12)

1-({4-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(12a)

{4-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol

To a solution of 4-phenoxybenzoic acid (0.14 g, 0.63 mmol) in a mixture of acetonitrile (4 ml) and tetrahydrofuran (2 ml) were added successively 1-hydroxybenzotriazole (89 mg, 0.66 mmol),

1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.13 g, 0.66 mmol) and

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxy-3-methylthiopene-2-carboximidamide (0.18 g, 0.60 mmol) that was obtained in Example 11 (11d) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 50°C for 30 minutes. After stirring, water (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture

161
161

was extracted with ethyl acetate. The extract was washed successively with 0.1N hydrochloric acid, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (5 ml) was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1.2 ml, 1.2 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 50°C for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) to quench the reaction and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3 to 1:2) as the eluent to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 86 % as a white crystalline solid.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.87 (bs, 1H), 2.59 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.22 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.42 (t, 2H, J=7.8 Hz), 8.14 (d, 2H, J=8.3 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1249, 1341, 1489, 1514, 1588, 1612, 3279, 3393 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 365 ((M+H)⁺).

(12b) Methyl

1-({4-methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

{4-methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol (0.19 g, 0.51 mmol) that was obtained in Example 12 (12a), carbon tetrabromide (0.22 g, 0.66 mmol), triphenylphosphine (0.17 g, 0.66 mmol), methyl 3-azetidinedicarboxylate hydrochloride (0.12 g,

182
162

0.77 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.27 mL, 1.5 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:3) as the eluent to afford the title compound (0.20 g) in a yield of 85 % as a pale yellowish oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.57 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 3H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.22 (t, 1H, J=7.1 Hz), 7.42 (t, 2H, J=7.8 Hz), 8.14 (d, 2H, J=8.3 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1166, 1201, 1242, 1341, 1488, 1516, 1592, 1613, 1732 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 462 ((M+H)⁺).

(12c)

1-({4-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.16 g) was synthesized in a yield of 85 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({4-methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylate (0.20 g, 0.42 mmol) that was obtained in Example 12 (12b) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (1.3 mL, 1.3 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 2.61 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.15 (d, 4H, J=8.6 Hz), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (t, 2H, J=7.8 Hz), 8.18 (d, 2H, J=9.0 Hz).

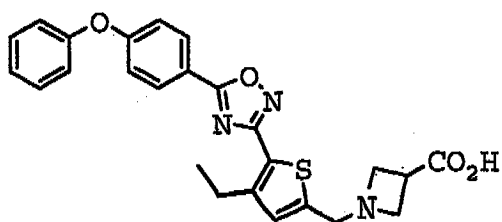
IR Spectrum (KBr): 1244, 1336, 1488, 1593, 1612, 3429 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 448 ((M+H)⁺).

(Example 13)

1-({4-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl}azetidine-3-carboxylic acid

163



(13a)

{4-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}
methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 12 (12a) using 4-phenoxybenzoic acid (0.12 g, 0.53 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.55 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.11 g, 0.55 mmol), 5-([t-butyl(dimethyl)silyloxy]methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), and 1.0 M solution of tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1.0 mL, 1.0 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1 : 3) as the eluent to afford the title compound (0.17 g) in a yield of 89 % as a pale yellowish crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.88 (t, 1H, J=5.9 Hz), 3.05 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.83 (d, 2H, J=5.9 Hz), 6.96 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 4H), 7.20 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.39 (t, 2H, J=7.4 Hz), 8.12 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1248, 1353, 1490, 1496, 1515, 1588, 1612, 3356 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 379 ((M+H)⁺).

(13b) Methyl

1-({4-ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by

184
164

conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using [4-ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl] methanol (0.17 g, 0.44 mmol) that was obtained in Example 13 (13a), carbon tetrabromide (0.19 g, 0.57 mmol), triphenylphosphine (0.15 g, 0.57 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.10 g, 0.66 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.23 mL, 1.3 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3 to 1:2) as the eluent to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 89 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.30-3.40 (m, 3H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 4H), 7.20 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.39 (t, 2H, J=7.4 Hz), 8.11 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1168, 1200, 1245, 1346, 1489, 1514, 1589, 1613, 1737 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 476 ((M+H)⁺).

(13c)

1-({4-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.15 g) was synthesized in a yield of 86 % as a white crystalline solid using by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({4-ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylate (0.180 g, 0.39 mmol) that was obtained in Example 13 (13b) and a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (1.2 mL, 1.2 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.09 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.76-3.87 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.45-4.57 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.15 (d, 4H, J=9.0 Hz), 7.24 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.45 (t, 2H, J=7.4 Hz), 8.17 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1167, 1249, 1347, 1489, 1517, 1557, 1592, 1613,

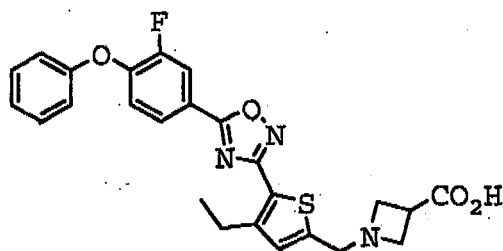
164

3422 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z : 462 ($(M+H)^+$).

(Example 14)

1-({4-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(14a)

{4-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol

The crude title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-fluoro-4-phenoxybenzoic acid (0.12 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 11 (11e), 1-hydroxybenzotriazole (72 mg, 0.53 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.10 g, 0.53 mmol),

5-([t-butyl(dimethyl)silyloxy]methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.15 g, 0.48 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.96 ml, 0.96 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3) as the eluent to afford the title compound (0.16 g) in a yield of 85 % as a pale yellowish crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.91 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 3.05 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.84 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 1.4 Hz), 7.99 (dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 2.0 Hz).

166

IR Spectrum (KBr): 1207, 1270, 1283, 1342, 1436, 1456, 1492, 1513, 1576, 1595, 3433 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 397 ((M+H)⁺).

(14b) Methyl

1-({4-ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

{4-ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methanol (0.16 g, 0.40 mmol) that was obtained in Example 14 (14a), carbon tetrabromide (0.17 g, 0.52 mmol), triphenylphosphine (0.14 g, 0.52 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (91 mg, 0.60 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.21 mL, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3 to 1:2) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 77 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.02 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.31-3.40 (m, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.87 (dt, 1H, J=9.0 Hz, 1.7Hz), 7.98 (dd, 1H, J=10.8 Hz, 2.2 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1204, 1272, 1348, 1454, 1489, 1523, 1559, 1590, 1737 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 494 ((M+H)⁺).

(14c)

1-({4-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.11 g) was synthesized in a yield of 77 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

167

1-({4-ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.15 g, 0.30 mmol) that was obtained in Example 14 (14b) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.9 mL, 0.9 mmol).

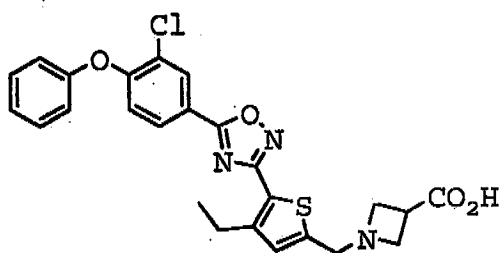
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 1.31 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.09 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.44-4.58 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.23 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.44 (t, 2H, J=7.6 Hz), 7.97 (d, 1H, J=9.0 Hz), 8.04 (d, 1H, J=10.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1201, 1275, 1349, 1491, 1515, 1556, 1591, 3427 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 480 ((M+H)⁺).

(Example 15)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-ethyl-1-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(15a) 3-Chloro-4-phenoxybenzoic acid

The title compound (0.95 g) was synthesized in a yield of 77 % as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using

3-chloro-4-fluorobenzaldehyde (0.80 g, 5.0 mmol), phenol (0.66 g, 7.0 mmol), potassium carbonate (1.7 g, 13 mmol), 2-methyl-2-butene (2.7 mL, 25 mmol), potassium dihydrogenphosphate (1.7 g, 13 mmol) and sodium hypochlorite (1.4 g, 15 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.87 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.05 (dd, 2H, J=7.4 Hz, 1.2 Hz), 7.21 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.39 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.88 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J=2.0 Hz).

168
168

(15b)

{5-[5-(3-chloro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-ethyl-2-thienyl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-chloro-4-phenoxybenzoic acid (0.12 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 15 (15a), 1-hydroxybenzotriazole (72 mg, 0.53 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.10 g, 0.53 mmol),

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.15 g, 0.48 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), and 1.0 M solution of tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (0.96 mL, 0.96 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3) as the eluent to afford the title compound (0.17 g) in a yield of 87 % as a pale yellow crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.90 (t, 1H, J=5.8 Hz), 3.06 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.85 (d, 2H, J=5.8 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.23 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.43 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.1 Hz), 8.31 (d, 1H, J=2.1 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1242, 1265, 1393, 1480, 1591, 3250, 3335 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 413 ((M+H)⁺).

(15c) Methyl

1-([5-[5-(3-chloro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-ethyl-2-thienyl]methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

{5-[5-(3-chloro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-ethyl-2-thienyl}methanol (0.17 g, 0.41 mmol) that was obtained in Example 15 (15b), carbon tetrabromide (0.18 g, 0.53 mmol), triphenylphosphine (0.14 g, 0.53 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (93

169
169

mg, 0.62 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.21 mL, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 73 % as a pale yellowish oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.8 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.8 Hz), 3.32-3.43 (m, 3H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.09 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.24 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.43 (t, 2H, J=7.4 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 8.30 (d, 1H, J=2.2 Hz).

IR Spectrum (thin film): 1198, 1245, 1266, 1343, 1483, 1513, 1737 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 510 ((M+H)⁺).

(15d)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-ethyl-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.13 g) was synthesized in a yield of 88 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({5-[5-(3-chloro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-ethyl-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.15 g, 0.29 mmol) that was obtained in Example 15 (15c) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.87 mL, 0.87 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 1.31 (t, 3H, J=7.6 Hz), 3.09 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.13 (d, 2H, J=7.8 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.45 (t, 2H, J=7.8 Hz), 8.06 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 8.31 (s, 1H).

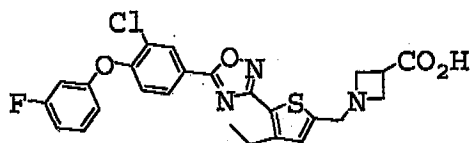
IR Spectrum (KBr): 1265, 1344, 1392, 1484, 1514, 1591, 1609, 3414 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 496 ((M+H)⁺).

130
120

(Example 16)

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid



(16a) 3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid

The title compound (1.3 g) was synthesized in a yield of 79 % as a pale yellow crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using

3-chloro-4-fluorobenzaldehyde (1.0 g, 6.3 mmol), 2-fluorophenol (1.1 g, 9.5 mmol), potassium carbonate (2.2 g, 16 mmol), 2-methyl-2-butene (3.0 ml, 28 mmol), potassium dihydrogenphosphate (1.9 g, 14 mmol), and sodium hypochlorite (1.5 g, 17 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.75-6.95 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J=2.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1123, 1269, 1423, 1486, 1592, 1705, 2663, 2982, 3078 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 266 (M⁺).

(16b)

5-{5-[3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 5 (5a) using 3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (0.14 g, 0.53 mmol) that was obtained in Example 16 (16a), 1-hydroxybenzotriazole (0.086 g, 0.56 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.11 g, 0.56 mmol),

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.51 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), and 1.0M solution of tetrabutylammoniumfluoride

A
171

in tetrahydrofuran (1.0 mL, 1.0 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2 : 8 to 5 : 5) as the eluent to afford the title compound (0.17 g) in a yield of 89 % as a pale yellowish crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.89 (t, 1H, J=5.9 Hz), 3.06 (q, 2H, J=7.6 Hz), 4.86 (d, 2H, J=5.9 Hz), 6.75-6.97 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.33-7.40 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 8.32 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 759, 958, 1120, 1269, 1393, 1480, 1603, 2928, 2973, 3334 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 431 ((M+H)⁺).

(16c) Methyl

1-[(5-{5-[3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(5-{5-[3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methanol (0.15 g, 0.34 mmol) that was obtained in Example 16 (16b), carbon tetrabromide (0.16 g, 0.51 mmol), triphenylphosphine (0.13 g, 0.51 mmol), methyl

3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.073 g, 0.51 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.14 mL, 0.84 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:8 to 5:15) as the eluent to afford the title compound (0.16 g) in a yield of 88 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.02 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.75-6.93 (m, 4H), 7.06 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 959, 1120, 1270, 1343, 1483, 1513, 1604,

172
172

1738, 2846, 2966 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 528 ((M+H)⁺).

(16d)

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.14 g) was synthesized in a yield of 92 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

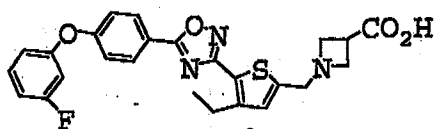
1-[(5-{5-[3-chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.16 g, 0.30 mmol) that was obtained in Example 16 (16c), a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.89 mL, 0.89 mmol), and acetic acid (51 μL , 0.89 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.31 (t, 3H, J=7.5 Hz), 3.10 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.78-3.89 (m, 1H), 4.30-4.65 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 6.87-7.01 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.1 Hz), 8.33 (d, 1H, J=2.1 Hz). IR Spectrum (KBr): 769, 847, 959, 1118, 1231, 1272, 1344, 1393, 1447, 1486, 1514, 1552, 1603, 2969, 3429 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 514 ((M+H)⁺).

(Example 17)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid.



(17a) 4-(3-Fluorophenoxy)benzoic acid

The title compound (2.0 g) was synthesized in a yield of 96 % as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using 4-fluorobenzaldehyde (1.5 g, 12 mmol), 3-fluorophenol (1.2 mL, 13 mmol), potassium carbonate

17B
17B

(3.3 g, 24 mmol), 2-methyl-2-butene (4.8 ml, 45 mmol), potassium dihydrogenphosphate (3.1 g, 23 mmol), and sodium hypochlorite (2.5 g, 27 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.75-6.92 (m, 3H), 7.03 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.27-7.37 (m, 1H), 8.08 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1117, 1226, 1271, 1293, 1314, 1484, 1597, 1689, 2553, 2671, 2842, 2984 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 232 (M⁺).

(17b)

(4-Ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 10 (10f) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl]-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), 4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (0.13 g, 0.55 mmol) that was obtained in Example 17 (17a), dicyclohexylcarbodiimide (0.11 g, 0.55 mmol), and 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.75 mL, 0.75 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7 to 5:5) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 73 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.87 (br, 1H), 3.07 (q, 2H, J=7.8 Hz), 4.85 (d, 2H, J=4.7 Hz), 6.82 (dt, 1H, J=7.4 Hz, 2.3 Hz), 6.85-6.95 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.35-7.40 (m, 1H), 8.18 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1341, 1486, 1515, 1557, 1603, 3373 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 397 ((M+H)⁺).

174

(17c) Methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(4-ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol (0.15 g, 0.38 mmol) that was obtained in Example 17 (17b), carbon tetrabromide (0.15 g, 0.45 mmol), triphenylphosphine (0.12 g, 0.45 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (86 mg, 0.57 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.19 mL, 1.1 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (5:5) to afford the title compound (0.16 g) in a yield of 85 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.8 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.8 Hz), 3.33-3.40 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.80 (dt, 1H, J=7.4 Hz, 2.4 Hz), 6.86-6.94 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.35 (q, 1H, J=8.3 Hz), 8.17 (d, 2H, J=8.8 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1346, 1485, 1498, 1514, 1603, 1737 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 494 ((M+H)⁺).

(17d)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (83 mg) was synthesized in a yield of 54 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 2 (2e) using methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.16 mg, 0.32 mmol) that was obtained in Example 17 (17c), lithium hydroxide monohydrate (30 mg, 0.71 mmol), and acetic acid (39 μL, 0.71 mmol).

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.3 Hz), 3.07 (q, 2H, J=7.3 Hz), 3.34 (quintet, 1H, J=8.8 Hz), 3.84-3.90 (m, 2H),

~~175~~
175

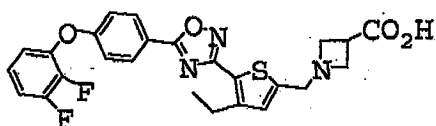
3.94-4.01 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.88-7.01 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.44 (q, 1H, J=7.8 Hz), 8.20 (d, 2H, J=8.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1224, 1273, 1342, 1498, 1514, 3428 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 480 ((M+H)⁺).

(Example 18)

1-[(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid



(18a) 4-(2,3-Difluorophenoxy)benzoic acid

The title compound (2.2 g) was synthesized in a yield of 94 % as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using 4-fluorobenzaldehyde (1.3 g, 10 mmol), 2,3-difluorophenol (2.0 g, 15 mmol), potassium carbonate (2.8 g, 20 mmol), 2-methyl-2-butene (4.9 ml, 46 mmol), potassium dihydrogenphosphate (3.1 g, 23 mmol) and sodium hypochlorite (2.5 g, 27 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.88-6.95 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 8.08 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1170, 1249, 1297, 1498, 1603, 1678, 1703, 2565, 2683, 2839, 2991 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 250 (M⁺).

(18b)

(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 10 (10f) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythioph

176
176

ene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), 4-(2,3-difluorophenoxy)benzoic acid (0.14 g, 0.55 mmol) that was obtained in Example 18 (18a), dicyclohexylcarbodiimide (0.11 g, 0.55 mmol), and 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.75 mL, 0.75 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:8 to 3:7) as the eluent to afford the title compound (0.18 g) in a yield of 88 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.04 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.84 (s, 2H), 6.90-7.13 (m, 5H), 8.14 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1248, 1352, 1474, 1512, 1607, 1628, 3305 cm⁻¹.
Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 415 ((M+H)⁺).

(18c) Methyl

1-[(5-{5-[4-(2,3-difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(5-{5-[4-(2,3-difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methanol (0.18 g, 0.43 mmol) that was obtained in Example 18 (18b), carbon tetrabromide (0.17 g, 0.52 mmol), triphenylphosphine (0.14 g, 0.52 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.10 g, 0.86 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.15 mL, 1.1 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (5:5) to afford the title compound (0.20 g) in a yield of 91 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 4H), 8.16 (d, 2H, J=9.0 Hz).

~~A~~
177

IR Spectrum (liquid film): 1250, 1346, 1476, 1498, 1512, 1557, 1608, 1737 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 512 ((M+H)⁺).

(18d)

1-[(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (77 mg) was synthesized in a yield of 38 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 2 (2e) using methyl

1-[(5-{5-[4-(2,3-difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.20 g, 0.39 mmol) that was obtained in Example 18 (18c), lithium hydroxide monohydrate (36 mg, 0.86 mmol), and acetic acid (47 μL , 0.86 mmol).

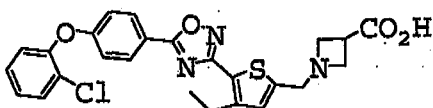
¹HNMR Spectrum (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.07 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.40 (quintet, 1H, J=6.1 Hz), 4.07 (t, 2H, J=10.2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=9.8 Hz), 4.44 (s, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 4H), 8.19 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1498, 1511, 1607, 3320, 3444 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 498 ((M+H)⁺).

(Example 19)

1-[(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate



(19a) 4-(2-Chlorophenoxy)benzoic acid

The title compound (1.0 g) was synthesized in a yield of 84 % as a yellowish white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using

4-fluorobenzaldehyde (0.60 g, 5.0 mmol), 2-chlorophenol (0.90 g, 7.0 mmol), potassium carbonate (1.7 g, 13 mmol), 2-methyl-2-butene (2.7

b3
178

ml, 25 mmol), potassium dihydrogenphosphate (1.7 g, 13 mmol) and sodium hypochlorite (1.4 g, 15 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.95 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.13 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.5 Hz), 7.20 (td, 1H, J=7.8 Hz, 1.5 Hz), 7.31 (td, 1H, J=7.8 Hz, 1.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.5 Hz), 8.08 (d, 2H, J=8.9 Hz).

(19b)

(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 10 (10f) using

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), 4-(2-chlorophenoxy)benzoic acid (0.14 g, 0.55 mmol) that was obtained in Example 19 (19a), dicyclohexylcarbodiimide (0.11 g, 0.55 mmol), and 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.75 mL, 0.75 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7 to 5:5) as the eluent to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 92 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.04 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.83 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.13 (dd, 1H, J=1.2 Hz, 7.8 Hz), 7.19 (dt, 1H, J=1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.30 (dt, 1H, J=1.2 Hz, 7.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, J=1.2 Hz, 7.8 Hz), 8.12 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1245, 1259, 1353, 1473, 1498, 1517, 1556, 1612, 3329 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 413 ((M+H)⁺).

135
179

(19c) Methyl

1-[(5-{5-[4-(2-chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(5-{5-[4-(2-chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methanol (0.19 g, 0.46 mmol) that was obtained in Example 19 (19b), carbon tetrabromide (0.18 g, 0.55 mmol), triphenylphosphine (0.14 g, 0.55 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.10 g, 0.69 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.16 mL, 0.92 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (5:5) to afford the title compound (0.21 g) in a yield of 91 % as a pale yellow oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.15 (dd, 1H, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 7.21 (dt, 1H, J=1.6 Hz, 7.4 Hz), 7.32 (dt, 1H, J=1.6 Hz, 7.4 Hz), 7.51 (dd, 1H, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 8.14 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1475, 1514, 1557, 1581, 1613, 1737 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 510 ((M+H)⁺).

(19d)

1-[(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate

The title compound (140 mg) was synthesized in a yield of 67 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1g) using methyl

1-[(5-{5-[4-(2-chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.21 g, 0.41 mmol) that was obtained in Example 19 (19c), lithium hydroxide monohydrate (38 mg, 0.90 mmol), acetic acid (49 μL, 0.90 mmol), and oxalic acid (18 mg, 0.20 mmol).

180
180

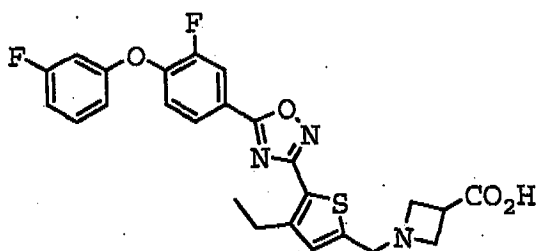
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃OD+CD₃CO₂D(5 : 1)) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.08 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.56 (quintet, 1H, J=7.4 Hz), 4.25 (t, 2H, J=10.2 Hz), 4.29 (t, 2H, J=10.2 Hz), 4.58 (s, 2H), 7.08 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.24 (dd, 1H, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 7.30 (dt, 1H, J=1.6 Hz, 8.2 Hz), 7.42 (dt, 1H, J=1.6 Hz, 8.2 Hz), 7.57 (dd, 1H, J=1.6 Hz, 7.8 Hz), 8.17 (d, 2H, J=9.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1475, 1497, 1515, 1613, 1665, 3418 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 496 ((M+H)⁺).

(Example 20)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid



(20a) 3-Fluoro-4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid

The title compound (2.0 g) was synthesized in a yield of 84 % as a yellowish white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using 3,4-difluorobenzaldehyde (1.4 g, 10 mmol), 3-fluorophenol (1.6 g, 14 mmol), potassium carbonate (3.5 g, 25 mmol), 2-methyl-2-butene (5.1 ml, 48 mmol), potassium dihydrogenphosphate (3.3 g, 24 mmol), and sodium hypochlorite (2.6 g, 29 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.76 (dt, 1H, J=9.8 Hz, 2.3 Hz), 6.82 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.88 (tdd, 1H, J=8.2 Hz, 2.3 Hz, 0.8 Hz), 7.06 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.31 (td, 1H, J=8.2 Hz, 6.7 Hz), 7.86 (ddd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz, 1.2 Hz), 7.91 (dd, 1H, J=11.0 Hz, 2.0 Hz).

(20b)

(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methylazetidine-3-carboxylic acid

187
181

ol-3-yl}-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)benzoic acid (0.13 g, 0.53 mmol) that was obtained in Example 20 (20a), 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.55 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.11 g, 0.55 mmol), 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythiophene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), and 1.0 M solution of tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1.0 mL, 1.0 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3) as the eluent to afford the title compound (0.18 g) in a yield of 87 % as a pale yellow crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.89 (t, 1H, J=6.3 Hz), 3.06 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.86 (d, 2H, J=6.3 Hz), 6.79 (dt, 1H, J=9.8 Hz, 2.3 Hz), 6.84 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.90 (td, 1H, J=8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.99 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.34 (td, 1H, J=8.2 Hz, 6.6 Hz), 7.96 (dt, 1H, J=9.0 Hz, 2.0 Hz), 8.03 (dd, 1H, J=10.6 Hz, 2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1127, 1277, 1354, 1488, 1516, 1558, 1607, 3318 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 415 ((M+H)⁺).

(20c) Methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(4-ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol (0.18 g, 0.43 mmol) that was obtained in Example 20 (20b), carbon tetrabromide (0.22 g, 0.65 mmol), triphenylphosphine (0.17 g, 0.65 mmol), methyl

182
182

3-azetidinecarboxylate hydrochloride (99 mg, 0.65 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.22 mL, 1.3 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3 to 1:2) as the eluent to afford the title compound (0.14 g) in a yield of 64 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.32-3.43 (m, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.79 (dt, 1H, J=9.8 Hz, 2.3 Hz), 6.85 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.3 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.90 (td, 1H, J=8.6 Hz, 0.8 Hz), 7.17 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.34 (td, 1H, J=8.2 Hz, 6.6 Hz), 7.95 (dt, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=10.6 Hz, 2.0 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1128, 1200, 1275, 1348, 1451, 1486, 1513, 1605, 1737 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 512 ((M+H)⁺).

(20d)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.11 g) was synthesized in a yield of 83 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (0.14 g, 0.27 mmol) that was obtained in Example 20 (20c) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.81 mL, 0.81 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 1.31 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.10 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.50-4.59 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.88-7.00 (m, 3H), 7.28 (t, 1H, J=8.6 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 8.02 (d, 1H, J=8.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J=11.0 Hz).

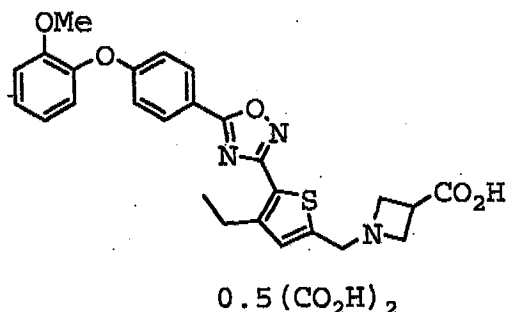
IR Spectrum (KBr): 1130, 1278, 1488, 1515, 1607, 3434 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 498 ((M+H)⁺).

183
103

(Example 21)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate



(21a) 4-(2-Methoxyphenoxy)benzoic acid

The title compound (1.6 g) was synthesized in a yield of 89 % as a yellowish white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 10 (10e) using 4-fluorobenzaldehyde (1.2 g, 10 mmol), 2-methoxyphenol (1.7 g, 14 mmol), potassium carbonate (3.5 g, 25 mmol), 2-methyl-2-butene (3.9 ml, 37 mmol), potassium dihydrogenphosphate (2.5 g, 19 mmol) and sodium hypochlorite (2.0 g, 22 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.80 (s, 3H), 6.93 (dd, 2H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 6.99 (td, 1H, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.09 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.23 (td, 1H, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz).

(21b)

(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 12 (12a) using 4-(2-methoxyphenoxy)benzoic acid (0.13 g, 0.53 mmol) that was obtained in Example 21 (21a), 1-hydroxybenzotriazole (74 mg, 0.55 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.11 g, 0.55 mmol), 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-N'-hydroxythioph

154
104

ene-2-carboximidamide (0.16 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 10 (10d), and 1.0 M solution of tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1.0 mL, 1.0 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:5) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 72 % as a yellowish white crystalline solid.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.85 (t, 1H, J=6.3 Hz), 3.06 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.81 (s, 3H), 4.85 (d, 2H, J=6.3 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.99-7.07 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 7.24 (dt, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.11 (dd, 2H, J=9.0 Hz, 2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1228, 1262, 1354, 1497, 1513, 1612, 3316, 3379 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 409 ((M+H)⁺).

(21c) Methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

(4-ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methanol (0.14 g, 0.35 mmol) that was obtained in Example 21 (21b), carbon tetrabromide (0.17 g, 0.53 mmol), triphenylphosphine (0.14 g, 0.53 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (80 mg, 0.53 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.18 mL, 1.1 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:5 to 1:2) as the eluent to afford the title compound (89 mg) in a yield of 50 % as a colourless oily product.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.31-3.41 (m, 3H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H), 7.11

187
185

(dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.24 (td, 1H, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 8.10 (dd, 2H, J=9.0 Hz, 2.2 Hz).

IR Spectrum (thin film): 1168, 1176, 1201, 1265, 1346, 1455, 1496, 1513, 1613, 1737 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 506 ((M+H)⁺).

(21d)

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate

To a solution of methyl

1-[(4-ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylate (86 mg, 0.17 mmol) that was obtained in Example 21 (21c) in dioxane (3 ml) was added a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.51 ml, 0.51 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, acetic acid (29 μl , 0.51 mmol) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was evaporated in vacuo. Subsequently, to the residue obtained were added successively methanol (2 ml) and water (1 ml) with stirring, and furthermore a solution of oxalic acid (8 mg, 0.09 mmol) in methanol (0.5 ml) was added, and then the resulting mixture was stirred for 30 minutes. The white solid precipitated was collected by filtration using a Kiriya funnel, washed with a mixed solvent of water and methanol (3:7) and dried in vacuo to afford the title compound (63 mg) in a yield of 69 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=6.8 Hz), 3.09 (q, 2H, J=6.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.89 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.98-7.07 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.27 (t, 1H, J=6.6 Hz), 7.34 (s, 1H), 8.12 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1233, 1265, 1346, 1497, 1515, 1614, 3422 cm^{-1} .

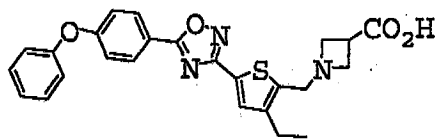
Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 492 ((M+H)⁺).

(Example 22)

1-({3-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thien

1268
10

yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(22a)

5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-2-thienyl]methanol

To a solution of 5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethylthiophene-2-carboxaldehyde that was obtained in Example 10 (10b) (1.5 g, 5.8 mmol) in methanol (10 mL) were slowly added sodium borohydride (0.22 g, 5.8 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. After stirring, the solvent was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ether was poured into water (20 mL) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:4 to 3:7) as the eluent to afford the pure title compound (1.4 g) in a yield of 94 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.18 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.57 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.71 (d, 2H, J=5.9 Hz), 4.80 (s, 2H), 6.72 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1075, 1149, 1255, 1362, 1390, 1463, 3352 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 285 ((M-H)⁺).

(22b)

4-Ethyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]thiophene-2-carboxaldehyde

To a solution of

127
107

[5-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-ethyl-2-thienyl]methanol (1.4 g, 5.3 mmol) that was obtained in Example 22 (22a) in dichloromethane (10 ml) were added successively 3,4-dihydro-2H-pyran (0.58 ml, 6.4 mmol) and p-toluenesulfonic acid (10 mg, 0.04 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After stirring, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in tetrahydrofuran (5 ml) was added a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (6.4 ml, 6.4 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in dichloromethane (30 ml) was added molecular sieves 4A (10 g), and after cooling to 0°C, pyridinium dichromate (3.3 g, 8.7 mmol) was furthermore added to the resulting mixture with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, ether (150 ml) was added to the reaction mixture with stirring, and insoluble materials were removed by filtration with silica gel. The filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 2:8) as the eluent to afford the title compound (0.97 g) in a yield of 78 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.50-1.92 (m, 6H), 2.61 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.65 (d, 1H, J=13.5 Hz), 4.74 (t, 1H, J=3.5 Hz), 4.87 (d, 1H,

18/10/10

$J=13.5$ Hz), 7.55 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1023, 1036, 1121, 1158, 1454, 1670, 2873, 2942, 3440 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI^+) m/z : 254 (M^+).

(22c)

4-Ethyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]thiophene-2-carbonitrile

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1c) using

4-ethyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]thiophene-2-carbonitrile (0.97 g, 3.6 mmol) that was obtained in Example 22 (22b), hydroxylamine hydrochloride (0.29 g, 3.9 mmol), triethylamine (1.1 mL, 7.2 mmol), and dicyclohexylcarbodiimide (0.87 g, 3.9 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 10:90) as the eluent to afford the title compound (0.86 g) in a yield of 95 % as a colourless oily product.

^1H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.19 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.52-1.90 (m, 6H), 2.58 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, $J=13.3$ Hz), 4.71 (t, 1H, $J=3.3$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J=13.3$ Hz), 7.38 (s, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 903, 1024, 1036, 1066, 1077, 1123, 1174, 1201, 1342, 1454, 2216, 2873, 2942 cm^{-1} .

Mass Spectrum (EI^+) m/z : 251 (M^+).

(22d)

4-Ethyl-N'-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]thiophene-2-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1d) using

4-ethyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]thiophene-2-carbo

129
109

nitrile (0.86 g, 3.4 mmol) that was obtained in Example 22 (22c) and a 50 % aqueous solution of hydroxylamine (0.5 mL). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3 to 5:5) as the eluent to afford the title compound (0.96 g) in a yield of 98 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.20 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.47-1.89 (m, 6H), 2.59 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, J=12.9 Hz), 4.71 (t, 1H, J=3.3 Hz), 4.80 (d, 1H, J=12.9 Hz), 4.82 (br, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.23 (br, 1H).

IR Spectrum (liquid film): 1022, 1117, 1344, 1390, 1588, 1635, 2872, 2942, 3353 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 285 ((M+H)⁺).

(22e)

3-{4-Ethyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-thienyl}-5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole

The crude title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 5 (5a) using 4-phenoxybenzoic acid (0.16 g, 0.73 mmol), 1-hydroxybenzotriazole (0.12 g, 0.76 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.15 g, 0.76 mmol),

4-ethyl-N'-hydroxy-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]thiophene-2-carboximidamide (0.17 g, 0.69 mmol) that was obtained in Example 22 (22d) and tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 14 ml, 1.4 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by

chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 2:8) as the eluent to afford the title compound (0.25 g) in a yield of 78 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.50-1.93 (m, 6H), 2.65 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 4.69 (d, 1H, J=12.9 Hz), 4.77 (t, 1H, J=3.5 Hz), 4.88 (d, 1H, J=12.9 Hz), 7.07-7.12 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, J=9.0 Hz).

190
190

IR Spectrum (liquid film): 761, 1022, 1167, 1245, 1488, 1589, 1613, 2872, 2940 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 463 ((M+H)⁺).

(22f)

{3-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}
methanol

To a solution of
3-{4-ethyl-5-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)methyl]-2-thienyl}-5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazole (0.25 g, 0.54 mmol) that was obtained in Example 22 (22e) in ethanol (5 ml) was added pyridinium p-toluenesulfonate (0.014 g, 0.54 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at 60°C for 4 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) to quench the reaction and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 92 % as a crystalline white solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.6 Hz), 1.79 (t, 1H, J=5.9 Hz), 2.67 (q, 2H, J=7.6 Hz), 4.83 (d, 2H, J=5.9 Hz), 7.07-7.12 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, J=8.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 760, 998, 1232, 1422, 1487, 1579, 1591, 1615, 2964, 3452 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 379 ((M+H)⁺).

(22g) Methyl

1-({3-ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1f) using

{3-ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}
methanol (0.19 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 22 (22f),

19/10/11

carbon tetrabromide (0.33 g, 0.99 mmol), triphenylphosphine (0.26 g, 0.99 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.11 g, 0.75 mmol), N,N-diisopropylethylamine (0.22 mL, 1.2 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:8 to 4:6) as the eluent to afford the title compound (0.17 g) in a yield of 72 % as a pale yellow crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz), 2.61 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.33-3.41 (m, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 4H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1167, 1249, 1367, 1490, 1589, 1736, 2963 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 476 ((M+H)⁺).

(22h)

1-({3-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.16 g) was synthesized in a yield of 95 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({3-ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylate (0.17 g, 0.36 mmol) that was obtained in Example 22 (22g), a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (1.1 mL, 1.1 mmol), and acetic acid (62 μL, 1.1 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.5 Hz), 2.78 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.75-3.86 (m, 1H), 4.30-4.60 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H).

IR Spectrum (KBr): 761, 1170, 1241, 1368, 1487, 1591, 1614, 2969, 3536 cm⁻¹.

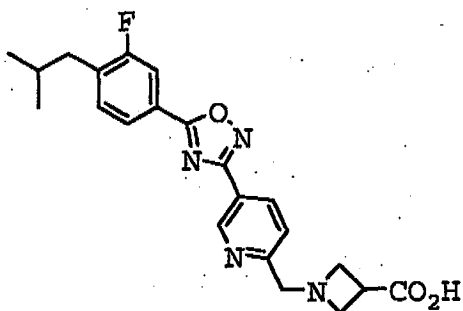
Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 462 ((M+H)⁺).

(Example 23)

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridi

pp
192

n-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(23a) 5-Bromo-2-((t-butyl(dimethyl)silyl)oxy)methyl)pyridine

To a solution of 5-bromo-2-formylpyridine (4.6 g, 25 mmol) in methanol (30 ml) was added sodium borohydride (0.93 g, 25 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 1 hour. After evaporating the solvent in vacuo, the residue obtained was diluted with ether, poured into water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained and imidazole (3.4 g, 49 mmol) in N,N-dimethylformamide (30 ml) was added t-butyldimethylsilyl chloride (4.1 g, 27 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was poured into water (50 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:49 to 1:9) as the eluent to afford the title compound (6.8 g) in a yield of 90 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 4.78 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.82 (dd, 1H, J=2.3 Hz, 8.6 Hz), 8.56 (d, 1H, J=2.3 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1008, 1104, 1258, 1377, 1471, 1578 cm⁻¹.

192/193

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 302 ((M+H)⁺).

(23b) 6-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)nicotinonitrile

A solution of

5-bromo-2-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)pyridine (0.30 g, 1.0 mmol) that was obtained in Example 23 (23a), zinc cyanide (0.18 g, 1.5 mmol), bis(dibenzylidenacetone)palladium (18 mg, 0.02 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (44 mg, 0.08 mmol) in N-methyl-2-pyrrolidinone (4 ml) was stirred at 100°C for 1 hour. After cooling to room temperature, the reaction mixture was poured into water and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) as the eluent to afford the title compound (0.23 g) in a yield of 93 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.14 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.87 (s, 2H), 7.67 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=2.0 Hz, 8.2Hz), 8.78 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1110, 1254, 1470, 1594, 2230 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 249 ((M+H)⁺).

(23c)

6-([t-Butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxypyridine-3-carboximidamide

The crude title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 1 (1d) using 6-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)nicotinonitrile (2.0 g, 8.1 mmol) that was obtained in Example 23 (23b) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (1 ml). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by recrystallization from a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) to afford the title compound (2.1 g) in a yield of 94 % as a white crystalline solid.

1974
10/4

¹HNMR Spectrum (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.13 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.86 (s, 2H), 4.89 (br, 2H), 7.56 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=2.4 Hz, 8.3 Hz), 8.77 (d, 1H, J=2.4 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1258, 1380, 1397, 1645, 3166, 3299, 3467 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 282 ((M+H)⁺).

(23d) 4-Bromo-2-fluoro-1-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene

To a solution of isopropyltriphenylphosphonium iodide (0.65 g, 1.5 mmol) in N,N-dimethylformamide (6 ml) was added slowly a solution of potassium t-butoxide (0.18 g, 1.6 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. Furthermore, to the reaction mixture was added a solution of 4-bromo-2-fluorobenzaldehyde (0.20 g, 1.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (2 ml) at the same temperature with stirring, and after raising the reaction temperature to room temperature, the resulting mixture was furthermore stirred for 1 hour. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (5 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 5:95) as the eluent to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 82 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.76 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 6.13 (s, 1H), 7.09 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.19-7.24 (m, 2H).

IR Spectrum (liquid film): 1403, 1483, 1562, 1599 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺)m/z: 228 (M⁺).

(23e) 3-Fluoro-4-isobutylbenzoic acid

To a solution of 4-bromo-2-fluoro-1-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene (0.19 g, 0.81 mmol) that was obtained in Example 23 (23d) in tetrahydrofuran (4

19/11

ml) was added dropwise a 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane (0.62 ml, 0.97 mmol) at -78°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 1 hour while bubbling carbon dioxide into the solution. After stirring, a 1N aqueous sodium hydroxide solution (2 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting aqueous layer was washed with ether, acidified with a 10M aqueous hydrochloric acid solution and extracted with ethyl acetate again. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo.

Subsequently, to a solution of the residue obtained in ethanol (3 ml) was added 10 % palladium on carbon (30 mg), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour under a hydrogen atmosphere. After stirring, the reaction mixture was filtered with Celite, and the filtrate was evaporated in vacuo to afford the title compound (0.12 g) in a yield of 77 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (t, 6H, J=6.6 Hz), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.58 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.25 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.73 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, J=10.2 Hz, 1.6 Hz).

(23f)

{5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-fluoro-4-isobutylbenzoic acid (0.12 g, 0.63 mmol) that was obtained in Example 23 (23e), 1-hydroxybenzotriazole (89 mg, 0.66 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.13 g, 0.66 mmol), 6-([t-butyl(dimethyl)silyloxy]methyl)-N'-hydroxypyridine-3-carboximidamide (0.17 g, 0.60 mmol) that was obtained in Example 23 (23c), and 1.0 M solution of tetrabutylammoniumfluoride in tetrahydrofuran (1.2 mL, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:3

198
106

to 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.16 g) in a yield of 80 % as a white crystalline solid.

¹H NMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.62 (bs, 1H), 1.91-2.04 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, J=8.2 Hz), 4.87 (s, 2H), 7.36 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.43 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.87 (dd, 1H, J=10.2 Hz, 1.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.44 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 9.34 (d, 1H, J=1.6 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1030, 1128, 1394, 1500, 1560, 1594, 1612, 3170 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 328 ((M+H)⁺).

(23g) Methyl

1-({5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

{5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol (0.16 g, 0.47 mmol) that was obtained in Example 23 (23f), carbon tetrabromide (0.23 g, 0.71 mmol), and triphenylphosphine (0.19 g, 0.71 mmol) were dissolved in dichloromethane (6 ml) at 0°C and stirred at the same temperature for 10 minutes. After stirring, the reaction mixture was evaporated in vacuo, and the residue obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:6) to afford the reaction intermediate. Subsequently, to a solution of the reaction intermediate obtained in dichloromethane (7 ml) were added successively methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.11 g, 0.71 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.25 ml, 1.4 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 13 hours. After stirring, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (2 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified

196

by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:12) as the eluent to afford the title compound (0.12 g) in a yield of 59 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.90-2.04 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.48 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.66 (t, 2H, J=7.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=10.0 Hz, 1.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.39 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.1 Hz), 9.30 (d, 1H, J=1.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1218, 1340, 1373, 1398, 1500, 1559, 1729 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 425 ((M+H)⁺).

(23h)

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (90 mg) was synthesized in a yield of 81 % as a white crystalline solid using methyl

1-({5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.12 g, 0.27 mmol) that was obtained in Example 23 (23g) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.81 mL, 0.81 mmol) by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.65 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.47 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J=9.8 Hz), 7.99 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=8.2 Hz), 9.34 (s, 1H).

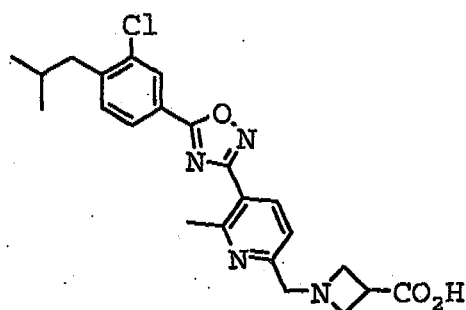
IR Spectrum (KBr): 1129, 1344, 1367, 1399, 1500, 1602, 1627, 2128, 2958 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 411 ((M+H)⁺).

(Example 24)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

198
199



(24a)

2-(Methylthio)-6-([(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile

To a solution of 6-formyl-2-(methylthio)nicotinonitrile (1.0 g, 5.6 mmol) in methanol (10 ml) was slowly added sodium borohydride at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes. After evaporating the solvent in vacuo, the residue obtained was diluted with ethyl acetate, poured into water (20 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained and imidazole (0.76 g, 11 mmol) in N,N-dimethylformamide (6 ml) was added triisopropylsilyl chloride (1.3 ml, 6.2 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 3:97) as the eluent to afford the title compound (1.7 g) in a yield of 91 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.10 (d, 18H, J=6.6 Hz), 1.18-1.25 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.80 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1372, 1423, 1552, 1573, 2220 cm⁻¹.

195
199

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 337 ((M+H)⁺).

(24b)

2-(Methylsulfonyl)-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile

To a solution of

2-(methylthio)-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile (1.5 g, 4.5 mmol) that was obtained in Example 24 (24a) in ethanol (10 ml) was added m-chlorobenzoic acid (2.3 g, 14 mmol) at 0°C with stirring, and after raising the reaction temperature to room temperature, the resulting mixture was stirred for 3 hours and then evaporated in vacuo. Subsequently, to a solution of the residue obtained in ether (20 ml) was added a saturated aqueous solution of potassium carbonate (10 ml) with stirring, and the resulting mixture was stirred for 1 hour. After stirring, the reaction mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:8 to 3:7) as the eluent to afford the title compound (1.7 g) in a yield of 100 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.12 (d, 18H, J=6.8 Hz), 1.19-1.28 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 7.99 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.26 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1317, 1384, 1463, 1585, 2237 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 369 ((M+H)⁺).

(24c) 2-Methyl-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile

To a solution of

2-(methylsulfonyl)-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile (0.80 g, 2.2 mmol) that was obtained in Example 24 (24b) in ether (10 ml) was added a 3.0 M solution of methylmagnesium bromide in ether (1.5 ml, 4.4 mmol) at -78°C with stirring, and the resulting mixture

200
200

was stirred at the same temperature for 1 hour. After stirring, a saturated aqueous solution of ammonium chloride (1 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into water (20 ml) and extracted with ether. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 1:9) as the eluent to afford the title compound (0.64 g) in a yield of 95 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.09 (d, 18H, J=6.6 Hz), 1.18-1.26 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.92 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1128, 1410, 1463, 1567, 1590, 2227 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 305 ((M+H)⁺).

(24d)

N'-Hydroxy-2-methyl-6-[[triisopropylsilyl]oxy]methyl]pyridine-3-carboximidamide

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1d) using 2-methyl-6-[[triisopropylsilyl]oxy]methyl]nicotinonitrile (0.63 g, 2.1 mmol) that was obtained in Example 24 (24c) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (0.5 mL). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by recrystallization from a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9) to afford the title compound (0.61 g) in a yield of 86 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.09 (d, 18H, J=6.8 Hz), 1.15-1.26 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.79 (brs, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.46 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.72 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1124, 1462, 1579, 1597, 1644, 3050, 3337, 3449 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 338 ((M+H)⁺).

207
201

(24e) (4-Bromo-2-chlorophenyl)methanol

To a solution of 4-bromo-2-chlorobenzoic acid (3.1 g, 13.2 mmol) in tetrahydrofuran (30 ml) was added a 1.0 M solution of borane-tetrahydrofuran complex in tetrahydrofuran (13.8 ml, 13.8 mmol) at 0°C with stirring, and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 20 minutes, and after raising the reaction temperature to room temperature, the reaction mixture was furthermore stirred for 4 hours. After stirring, water (10 ml) was added to the reaction mixture to quench the reaction, and the resulting mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate (50 ml) and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with a saturated aqueous solution of sodium chloride and dried over sodium sulfate. After filtration, the filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:9 to 7:3) as the eluent to afford the title compound (2.8 g) in a yield of 97 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.51 (d, 1H, J=2.0 Hz), 7.40 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 7.36 (d, 1H, J=8.2 Hz), 4.73 (d, 2H, J=6.3 Hz), 1.90 (t, 1H, J=6.3 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1036, 1063, 1385, 1469, 1561, 1586, 3239 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 220 (M⁺).

(24f) 4-Bromo-2-chlorobenzaldehyde

To a solution of (4-bromo-2-chlorophenyl)methanol (2.8 g, 12.8 mmol) that was obtained in Example 24 (24e) in dichloromethane (50 ml) was added pyridinium dichromate (7.2 g, 19.2 mmol) with stirring, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After stirring, ether (250 ml) was added to the reaction mixture under stirring, and the resulting mixture was filtered with Celite. The filtrate was evaporated in vacuo, and the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:20)

202
20

as the eluent to afford the title compound (2.0 g, yield: 70 %) as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.55 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.79 (d, 1H, J=8.2 Hz), 10.42 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1201, 1374, 1577, 1693 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 218 (M⁺).

(24g) 4-Bromo-2-chloro-1-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23d) using isopropyltriphenylphosphonium iodide (5.4 g, 12.6 mmol), potassium t-butoxide (1.5 g, 13.5 mmol) and 4-bromo-2-chlorobenzaldehyde (2.0 g, 9.0 mmol) that was obtained in Example 24 (24f). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 6:94) as the eluent to afford the title compound (2.1 g) in a yield of 94 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.74 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, J=8.2 Hz), 7.33 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 7.53 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (thin film): 1045, 1083, 1373, 1468, 1579 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 244 (M⁺).

(24h) 3-Chloro-4-isobutylbenzoic acid

The title compound (1.5 g) was synthesized in a yield of 99 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 23 (23e) using 4-bromo-2-chloro-1-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene (2.1 g, 8.5 mmol) that was obtained in Example 24 (24g), 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane (5.6 mL), and 5 % platinum on carbon (200 mg).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.95 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.68 (d, 2H, J=7.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.0 Hz), 8.08 (s, 1H).

203
203

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 212 (M⁺).

(24i)

{5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-chloro-4-isobutylbenzoic acid (0.11 g, 0.50 mmol) that was obtained in Example 24 (24h), 1-hydroxybenzotriazole (72 mg, 0.53 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

hydrochloride (0.10 g, 0.53 mmol),

N'-hydroxy-2-methyl-6-[[triisopropylsilyl]oxy]methylpyridine-3-carboximidamide (0.16 g, 0.48 mmol) that was obtained in Example 24 (24d), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.96 ml, 0.96 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 89 % as a crystalline white solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.8 Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, J=7.3 Hz), 2.95 (s, 3H), 3.87 (t, 1H, J=4.9 Hz), 4.81 (d, 2H, J=4.9 Hz), 7.24 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.39 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1332, 1407, 1454, 1591, 3238 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 358 ((M+H)⁺).

(24j) Methyl

1-({5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23g) using

{5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methanol (0.15 g, 0.42 mmol) that was obtained in

204
264

Example 24 (24i), carbon tetrabromide (0.22 g, 0.67 mmol), triphenylphosphine (0.18 g, 0.67 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (96 mg, 0.63 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.22 ml, 1.3 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1 or 3:1) as the eluent to afford the title compound (0.11 g) in a yield of 58 % as a pale yellowish oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.70 (d, 2H, J=7.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.66 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.32 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.9 Hz), 8.21 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.34 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1203, 1332, 1405, 1438, 1450, 1589, 1735, 2957 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 455 ((M+H)⁺).

(24k)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (76 mg) was synthesized in a yield of 72 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.11 g, 0.24 mmol) that was obtained in Example 24 (24j) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.72 mL, 0.72 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.98 (d, 6H, J=6.6 Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, J=7.0 Hz), 2.93 (s, 3H), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.46-4.58 (m, 2H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.49 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.08 (d, 1H, J=6.6 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=7.8 Hz).

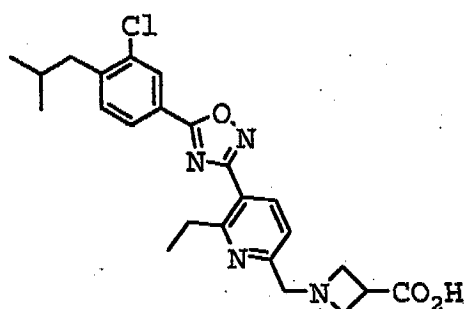
IR Spectrum (KBr): 1335, 1385, 1568, 1589, 1611, 3412, 3480 cm⁻¹.

209
208

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 441 ((M+H)⁺).

(Example 25)

1-((5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(25a) 2-Ethyl-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 24 (24c) using

2-(methylsulfonyl)-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile (0.78 g, 2.1 mmol) that was obtained in Example 24 (24b) and a 3.0 M solution of ethylmagnesium bromide in ether (1.4 ml, 4.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 1:9) as the eluent to afford the title compound (0.65 g) in a yield of 97 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.09 (d, 18H, J=6.8 Hz), 1.16-1.25 (m, 3H), 1.34 (t, 3H, J=7.4 Hz), 3.02 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.94 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.92 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1125, 1409, 1464, 1564, 1587, 2227 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 319 ((M+H)⁺).

(25b)

2-Ethyl-N'-hydroxy-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]pyridine-3-carboximidamide

206
20

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 1 (1d) using 2-ethyl-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]nicotinonitrile (0.75 g, 2.4 mmol) that was obtained in Example 25 (25a) and a 40 % aqueous solution of hydroxylamine (0.5 mL). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7 to 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.80 g) in a yield of 95 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.10 (d, 18H, J=6.8 Hz), 1.16-1.24 (m, 3H), 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.93 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.80 (brs, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.69 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.08 (br, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1120, 1385, 1404, 1462, 1573, 1596, 1637, 3161, 3282, 3362 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 352 ((M+H)⁺).

(25c)

{5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-chloro-4-isobutylbenzoic acid (0.10 g, 0.48 mmol) that was obtained in Example 24 (24h), 1-hydroxybenzotriazole (69 mg, 0.51 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (97 mg, 0.51 mmol), 2-ethyl-N'-hydroxy-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]pyridine-3-carboximidamide (0.16 g, 0.46 mmol) that was obtained in Example 25 (25b), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.92 ml, 0.92 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:2) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 89 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.8 Hz), 1.38

207
207

(t, 3H, J=7.3 Hz), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, J=7.3 Hz), 3.29 (q, 2H, J=7.3 Hz), 4.09 (t, 1H, J=4.7 Hz), 4.82 (d, 2H, J=4.7 Hz), 7.21 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.38 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.01 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.5 Hz), 8.21 (d, 1H, J=1.5 Hz), 8.34 (d, 1H, J=8.3 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1324, 1442, 1451, 1567, 1587, 3286, 3366 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 372 ((M+H)⁺).

(25d) Methyl

1-({5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23g) using

{5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl}methanol (0.15 g, 0.40 mmol) that was obtained in Example 25 (25c), carbon tetrabromide (0.27 g, 0.80 mmol), triphenylphosphine (0.21 g, 0.80 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (91 mg, 0.60 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.21 ml, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1 or 3:1) as the eluent to afford the title compound (0.16 g) in a yield of 83 % as a pale yellowish oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.26 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.24 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.67 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.30 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.00 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.28 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1179, 1203, 1405, 1449, 1589, 1740 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 469 ((M+H)⁺).

(25e)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

288
200

The title compound (0.10 g) was synthesized in a yield of 71 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.15 g, 0.32 mmol) that was obtained in Example 25 (25d) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.96 mL, 0.96 mmol).

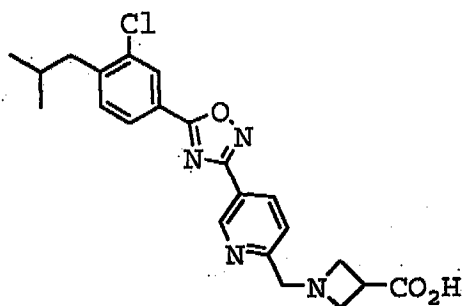
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm 0.98 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.2 Hz), 1.95-2.09 (m, 1H), 2.74 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.29 (q, 2H, J=7.2 Hz), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.47-4.60 (m, 2H), 4.67-4.78 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.49 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J=7.4), 8.08 (d, 1H, J=7.4 Hz), 8.23 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=7.8 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1337, 1389, 1397, 1589, 1611, 3432 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 455 ((M+H)⁺).

(Example 26)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(26a)

{5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-chloro-4-isobutylbenzoic acid (0.13 g, 0.61 mmol) that was obtained in Example 24 (24h), 1-hydroxybenzotriazole (86 mg, 0.64 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

208
209
210

hydrochloride (0.12 g, 0.64 mmol), 6-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxypyridine-3-carboximidamide (0.16 g, 0.58 mmol) that was obtained in Example 23 (23c), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1.2 ml, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:3 to 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 94 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.98 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, J=7.4 Hz), 3.62 (bs, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.39 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J=8.2 Hz), 8.03 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.23 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.44 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.2 Hz), 9.34 (d, 1H, J=1.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1336, 1393, 1411, 1488, 1607, 3213, 3353, 3436 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 344 ((M+H)⁺).

(26b) Methyl

1-([5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl]methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 23 (23g) using

[5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl]methanol (0.18 g, 0.54 mmol) that was obtained in Example 26 (26a), carbon tetrabromide (0.36 g, 1.1 mmol), triphenylphosphine (0.28 g, 1.1 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.12 g, 0.81 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.28 mL, 1.6 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:1 to 3:1) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 61 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.7 Hz), 1.98-2.08

210
210

(m, 1H), 2.70 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.65 (t, 2H, J=7.6), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.46 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.99 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.19 (d, 1H, J=1.6 Hz), 8.36 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 9.28 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1207, 1339, 1352, 1389, 1486, 1605, 1738 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 441 ((M+H)⁺).

(26c)

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.12 g) was synthesized in a yield of 90 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({5-[5-(3-chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.14 g, 0.32 mmol) that was obtained in Example 26 (26b) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.96 mL, 0.96 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.98 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.94-2.07 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 2H), 4.60-4.70 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.50 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.78 (d, 1H, J=7.4 Hz), 8.09 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J=7.4 Hz), 9.35 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1368, 1403, 1569, 1587, 1605, 3431 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 427 ((M+H)⁺).

(Example 27)

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate



Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 200 (M⁺) .

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 24 (24f) using (4-bromo-2-methylphenyl)methanol (3.7 g, 19 mmol) that was obtained in Example 27 (27a) and pyridinium dichromate (11 g, 28 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:19 to 1:4) as the eluent to afford the title compound (2.4 g) in a yield of 64 % as a colourless

212
212

oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.65 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.66 (d, 1H, J=8.2 Hz), 10.25 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1288, 1301, 1588, 1686 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 198 (M⁺).

(27c) 4-Bromo-2-methyl-1-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23d) using isopropyltriphenylphosphonium iodide (7.2 g, 17 mmol), potassium t-butoxide (2.0 g, 18 mmol), and 4-bromo-2-methylbenzaldehyde (2.4 g, 12 mmol) that was obtained in Example 27 (27b). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (0:10 to 6:94) as the eluent to afford the title compound (2.2 g) in a yield of 84 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.67 (d, 3H, J=1.2 Hz), 1.89 (d, 3H, J=1.6 Hz), 2.19 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.23 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 7.28 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (thin film): 1444, 1478, 1587 cm⁻¹.

Mass Spectrum (EI⁺) m/z: 224 (M⁺).

(27d) 4-Isobutyl-3-methylbenzoic acid

The title compound (1.4 g) was synthesized in a yield of 95 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 23 (23e) using 4-bromo-2-methyl-1-(2-methylprop-1-en-1-yl)benzene (2.2 g, 9.8 mmol) that was obtained in Example 27 (27c), 1.6 M solution of n-butyllithium in hexane (6.5 mL, 10 mmol), and 10 % palladium on carbon (200 mg).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.94 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.19 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.88 (s, 1H).

213
213

(27e)

{5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 4-isobutyl-3-methylbenzoic acid (96 mg, 0.50 mmol) that was obtained in Example 27 (27d), 1-hydroxybenzotriazole (72 mg, 0.53 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.10 g, 0.53 mmol), N'-hydroxy-2-methyl-6-[[[(triisopropylsilyl)oxy]methyl]pyridine-3-carboximidamide (0.16 g, 0.48 mmol) that was obtained in Example 24 (24d) and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (0.96 ml, 0.96 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:2) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 91 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, J=7.0 Hz), 2.95 (s, 3H), 3.92 (bs, 1H), 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1334, 1445, 1460, 1557, 3204, 3445 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 338 ((M+H)⁺).

(27f) Methyl

1-({5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23g) using

{5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl}methanol (0.14 g, 0.43 mmol) that was obtained in Example 27 (27e), carbon tetrabromide (0.29 g, 0.86 mmol),

24
214

triphenylphosphine (0.23 g, 0.86 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (98 mg, 0.65 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.22 ml, 1.3 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:1 to 3:1) as the eluent to afford the title compound (0.12 g) in a yield of 66 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.88-1.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, J=7.4 Hz), 2.91 (s, 3H), 3.36-3.44 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, J=7.4 Hz), 3.65 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.31 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.8 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1176, 1202, 1336, 1561, 1592, 1739 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 435 ((M+H)⁺).

(27g)

1-((5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate

The title compound (0.10 g) was synthesized in a yield of 78 % as a white crystalline solid by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 21 (21d) using methyl

1-((5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylate (0.12 g, 0.28 mmol) that was obtained in Example 27 (27f), a 1N aqueous solution of sodium hydroxide (0.84 ml, 0.84 mmol), acetic acid (48 µl, 0.84 mmol), and oxalic acid (13 mg, 0.14 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (d, 2H, J=7.4 Hz), 2.93 (s, 3H), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 2H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J=7.4 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J=8.2 Hz).

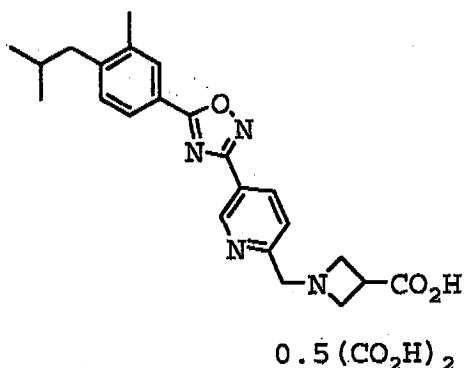
IR Spectrum (KBr): 1337, 1382, 1565, 1588, 1618, 3410 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 421 ((M+H)⁺).

218
218

(Example 28)

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate



(28a)

{5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 4-isobutyl-3-methylbenzoic acid (0.12 g, 0.61 mmol) that was obtained in Example 27 (27d), 1-hydroxybenzotriazole (86 mg, 0.64 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.12 g, 0.64 mmol), 6-([t-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-N'-hydroxypyridine-3-carboximidamide (0.16 g, 0.58 mmol) that was obtained in Example 23 (23c), and tetrabutylammonium fluoride (a 1.0 M solution in tetrahydrofuran, 1.2 ml, 1.2 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:3 to 1:1) as the eluent to afford the title compound (0.19 g) in a yield of 99 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.65 (bs, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (d, 2H, J=7.0 Hz), 4.87 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.96 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.4 Hz), 9.35 (d, 1H, J=2.4 Hz).

24
26

IR Spectrum (KBr): 1066, 1394, 1559, 1612, 3203 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 324 ((M+H)⁺).

(28b) Methyl

1-({5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23g) using

{5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol (0.19 g, 0.58 mmol) that was obtained in Example 28 (28a), carbon tetrabromide (0.39 g, 1.2 mmol), triphenylphosphine (0.30 g, 1.2 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (0.13 mg, 0.87 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.30 ml, 1.7 mmol).

Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1 or 3:1) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 60 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.7 Hz), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, J=7.4 Hz), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.64 (t, 2H, J=7.6), 3.72 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.45 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.93 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.97 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.0 Hz), 9.28 (d, 1H, J=2.0 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1191, 1208, 1224, 1388, 1732 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 421 ((M+H)⁺).

(28c)

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid 1/2 oxalate

The title compound (0.13 g) was synthesized in a yield of 83 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 21 (21d) using methyl

1-({5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridi

217 217

n-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylate (0.14 g, 0.34 mmol) that was obtained in Example 28 (28b), a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (1.0 mL, 1.0 mmol), acetic acid (58 μ L, 1.0 mmol), and oxalic acid (15 mg, 0.17 mmol).

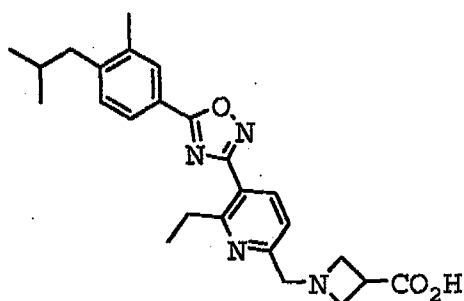
^1H NMR Spectrum (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.98 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.61 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.28-4.60 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.04 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 9.34 (s, 1H).

IR Spectrum (KBr): 1343, 1366, 1398, 1591, 1606, 3431 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB $^+$) m/z : 407 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(Example 29)

1-({6-Ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid



(29a)

{6-Ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 4-isobutyl-3-methylbenzoic acid (92 mg, 0.48 mmol) that was obtained in Example 27 (27d), 1-hydroxybenzotriazole (69 mg, 0.51 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (97 mg, 0.51 mmol), 2-ethyl-N'-hydroxy-6-{[(triisopropylsilyl)oxy]methyl}pyridine-3-carboximidamide (0.16 g, 0.46 mmol) that was obtained in Example 25 (25b), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in

217
218

tetrahydrofuran (0.92 ml, 0.92 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:3) as the eluent to afford the title compound (0.15 g) in a yield of 93 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.29 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.14 (bs, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.21 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.28 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.95 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1071, 1322, 1342, 1454, 1556, 1591, 3266, 3342 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 352 ((M+H)⁺).

(29b) Methyl

1-({6-ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23g) using

{6-ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol (0.15 g, 0.42 mmol) that was obtained in Example 29 (29a), carbon tetrabromide (0.28 g, 0.84 mmol), triphenylphosphine (0.22 g, 0.84 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (96 mg, 0.63 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.22 ml, 1.3 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (1:1 to 2:1) as the eluent to afford the title compound (0.13 g) in a yield of 71 % as a colourless oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.33 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.24 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.67 (t, 2H, J=7.6), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.29 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.95 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.99 (s,

219
219

1H), 8.27 (d, 1H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1176, 1202, 1340, 1560, 1591, 1739 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 449 ((M+H)⁺).

(29c)

1-({6-Ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (0.10 g) was synthesized in a yield of 82 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-({6-ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate (0.13 g, 0.29 mmol) that was obtained in Example 29 (29b) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.87 mL, 0.87 mmol).

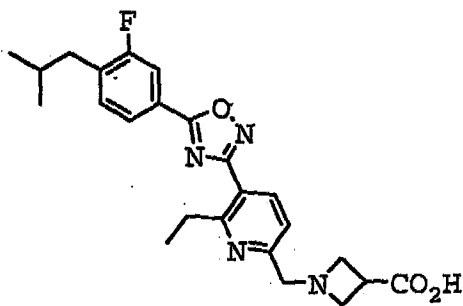
¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.36 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (d, 2H, J=7.4 Hz), 3.29 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.47-4.61 (m, 2H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.02 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (KBr): 1327, 1338, 1400, 1563, 1590, 1617, 3451 cm^{-1} .

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 435 ((M+H)⁺).

(Example 30)

1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid



2270
22

(30a)

{6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 12 (12a) using 3-fluoro-4-isobutylbenzoic acid (0.11 g, 0.54 mmol) that was obtained in Example 23 (23e), 1-hydroxybenzotriazole (86 mg, 0.56 mmol), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (0.11 g, 0.56 mmol), 2-ethyl-N'-hydroxy-6-[[triisopropylsilyl]oxy]methylpyridine-3-carboximidamide (0.18 g, 0.51 mmol) that was obtained in Example 25 (25b), and a 1.0 M solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1.0 ml, 1.0 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (2:8 to 4:6) as the eluent to afford the title compound (0.13 g) in a yield of 74 % as a white crystalline solid.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.7 Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.61 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.28 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.09 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, J=7.8 Hz). IR Spectrum (KBr): 762, 899, 1078, 1427, 1453, 1509, 1568, 1593, 2957, 3294 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 356 ((M+H)⁺).

(30b) Methyl

1-({6-ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylate

The crude product of the title compound was synthesized by conducting the similar reaction to that mentioned in Example 23 (23g) using

{6-ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methanol (0.13 g, 0.38 mmol) that was obtained in Example 30 (30a), carbon tetrabromide (0.25 g, 0.75 mmol), triphenylphosphine (0.20 g, 0.75 mmol), methyl 3-azetidinecarboxylate hydrochloride (78

221
221

mg, 0.51 mmol), and N,N-diisopropylethylamine (0.15 ml, 0.86 mmol). Subsequently, the crude product of the title compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column using a mixed solvent of ethyl acetate and hexane (3:7 to 7:3) as the eluent to afford the title compound (0.11 g) in a yield of 69 % as a pale yellow oily product.

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.33 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.61 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.24 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.67 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 2H), 8.27 (d, 1H, J=8.2 Hz).

IR Spectrum (liquid film): 1203, 1342, 1562, 1590, 1739, 2958 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 453 ((M+H)⁺).

(30c)

1-((6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid

The title compound (90 mg) was synthesized in a yield of 87 % as a white crystalline solid by conducting the reaction similar to that mentioned in Example 3 (3e) using methyl

1-((6-ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylate (0.11 g, 0.24 mmol) that was obtained in Example 30 (30b) and a 1 N aqueous solution of sodium hydroxide (0.71 mL, 0.71 mmol).

¹HNMR Spectrum (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.37 (t, 3H, J=7.5 Hz), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.65 (d, 2H, J=7.3 Hz), 3.29 (q, 2H, J=7.5 Hz), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.45-4.77 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 2H), 8.47 (d, 1H, J=8.1 Hz).

IR Spectrum (KBr): 760, 900, 1103, 1342, 1402, 1508, 1561, 1592, 2873, 2963, 3438 cm⁻¹.

Mass Spectrum (FAB⁺) m/z: 439 ((M+H)⁺).

The present invention will hereinafter be described in more detail by way of the Test Examples and Formulation Examples below, but the scope of the present invention should not be limited to these examples.

(Test Example 1)

Assessment of antiarthritic activity of the compounds

The inhibitory activity of a medicinal composition comprising a compound of the present invention is investigated using adjuvant-induced arthritic rats, which exhibit symptoms similar to those of human arthritis, using the rate of inhibition of swelling of the right hind paw (adjuvant injected side) as indicator.

Lewis rats aged 8 weeks are used for the study.

(1) Preparation of adjuvant

Heat-killed dried *Mycobacterium butyricum* are ground on an agate mortar and then suspended in dry-sterilized liquid paraffin to make a 2 mg/ml suspension. The resulting suspended solution is then sonicated and used as adjuvant.

(2) Preparation of test compounds

The test compounds are dissolved or suspended in 0.5% tragacantha solution.

(3) Induction of adjuvant-induced arthritis

Arthritis is induced by intradermal injection of the adjuvant prepared in (1) described above (0.05 ml) into the foot pad of the right hindlimb of rats in the drug-treated group and in the control group. Rats that are not treated with adjuvant are separately used as normal control group.

(4) Administration of the compound

The test compounds prepared in (2) described above are orally administered to rats of the compound-treated group at a volume of 5 ml/kg once daily from the injection day of the adjuvant (day 0) for 18 successive days. To rats in the control groups 0.5% tragacantha solution alone is similarly administered.

223
223

(5) Calculation of inhibition rate of swollen foot volume by the test compound

On the 11th and 18th days after drug administration is started, the right foot volume of each rat is measured by customized apparatus for determination of the volume. The average swelling volume of each group is thus calculated.

Percent inhibition of swelling of the injected foot of treated animals as compared with that of the control animals is calculated according to the following equation:

Inhibition rate of swollen foot volume (%) = $\{1 - [(swollen\ foot\ volume\ of\ animals\ treated\ with\ a\ compound) - (foot\ volume\ of\ normal\ control\ animals)] / [(swollen\ foot\ volume\ of\ control\ animals) - (foot\ volume\ of\ normal\ control\ animals)]\} \times 100$

(Test Example 2)

Determination of inhibitory activities of the compound against host-versus-graft reaction (HvGR) in the rat

(1) Two strains of rats [Lewis rats (male, 6 weeks of age, Charles River Japan Inc.) and WKAH/Hkm rats (male, 7 weeks of age, Japan SLC Inc.)] were used. Five rats (host) per group were used.

(2) Induction of HvGR

Spleen cells were isolated from the spleens of WKAH/Hkm rats or Lewis rats and floated in RPMI1640 medium (Life Technologies Inc.) at a concentration of 1×10^8 cells/ml. A 0.1-ml aliquot of the medium containing the free-floating spleen cells (1×10^7 cells) of WKAH/Hkm rats or Lewis rats was then intradermally injected into the bilateral foot pads of the hindlimbs of both sides of Lewis rats.

(3) Administration of test compound

The test compound was suspended in 0.5% tragacantha solution. The suspended solution of a compound of the present invention (5 ml/kg of body weight of the rat) was orally administered to rats of the drug-treated group (the Lewis rats in which spleen cells of WKAH/Hkm

224
24

rats were injected and the test compound was administered) once daily for 4 successive days starting on the day of the spleen cell injection. Furthermore, tragacantha solution (0.5%) instead of the test substance was orally administered to rats in the "same strain group" (Lewis rats injected with spleen cells of Lewis rats) and the control group (Lewis rats injected with spleen cells of WKAH/Hkm rats and not treated with the test compound).

(4) Determination of inhibitory activity against HvGR

The average weight of the popliteal lymph nodes of the same strain rats was subtracted from the individual weights of the popliteal lymph nodes of individual rats ("weight of the popliteal lymph nodes after HvGR-induction"). The inhibitory activity of a compound was calculated from the "weight of the popliteal lymph nodes after HvGR induction" of individual rats in the drug-treated group versus the average "weight of the popliteal lymph nodes after HvGR induction" in the control group. The results are summarized in Table 5 shown below.

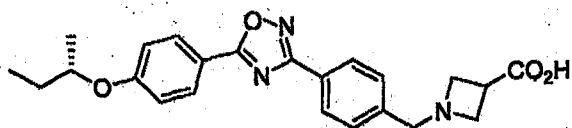
(Table 5)

Compound	Inhibition Rate (% , 1mg/kg of administration)
Example 10	61.8
Example 11	51.6
Example 12	55.4
Example 13	61.3
Example 14	65.6
Example 17	65.0
Example 26	80.0
Example 27	80.6
Example 28	77.5
Example 29	83.5
Reference Compound 1	-15.5
Reference Compound 2	-19.0

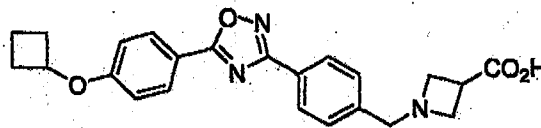
228
225

From the present results, the compounds of the present invention exhibited excellent inhibitory activity against HvGR.

Reference Compound 1 and Reference Compound 2 are compounds disclosed as Example 19 and Example 21 in Patent Literature 1 (International publication number WO 03/105771 pamphlet), and their chemical structures are as follows:



WO03/105771 Example 19



WO03/105771 Example 21

(Test Example 3)

Assessment of inhibitory activity of compounds against peripheral lymphocytes of the rat

Lewis rats (male, 5 weeks of age, Charles River Japan Inc.) are used. Five rats/group are used.

(1) Administration of compound

The test compound is suspended in 1% tragacantha solution (vehicle). Suspended solution of the test compound is orally administered to rats at a volume of 5 ml/kg.

In control rats, vehicle instead of the suspended solution of the test compound is orally administered.

(2) Counting of peripheral lymphocytes

Three hours after administration of either vehicle or suspended solution of the test compound, blood is collected from the postcaval vein of the rats under ether anesthesia. Then, the collected blood is placed into a tube containing EDTA. The absolute number of lymphocytes in the blood collected is counted using a full blood count analyzer. The inhibitory activity (%) of the test compound is determined by calculation of the relative number of peripheral lymphocytes with the number of lymphocytes in the blood collected

226
226

from normal rats being defined as 100%.

(Formulation Example 1)

Tablet

A compound of the present invention	10 mg
Lactose	163 mg
Corn starch	25 mg
Magnesium stearate	2 mg
	200 mg

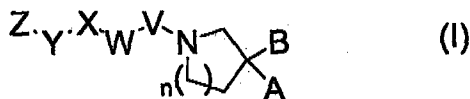
Tablets (200 mg in a tablet) are prepared by mixing powders of the above prescription in a blender, and a tableting the mixture using a tableting machine.

[Advantages of the Invention]

Since the compounds of the present invention exert excellent immunosuppressing activity with low toxicity, the compounds of the present invention are useful as a prophylactic or a therapeutic agent for diseases related to suppression of the immune system in mammals (particularly in humans).

Claims

1. A compound having the general formula (I) shown below,



[wherein

A represents a carboxyl group, a phospho group, a sulfo group, or a 1H-tetrazol-5-yl group,

B represents a hydrogen atom or a group selected from Substituent group A,

n represents an integer of from 0 to 2,

V represents a methylene group which may optionally be substituted with substituent(s) selected from Substituent group A or a single bond,

W represents a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, in the case that V represents a methylene group which may optionally be substituted with substituent(s) selected from Substituent group A, while in the case that V represents a single bond, W represents a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A,

X represents a C₁-C₈ alkylene group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₁-C₈ alkylene group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ arylene group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1

27
220

to 3 substituents selected from Substituent group A,

Y represents a C₆-C₁₀ arylene group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A,

Z represents a group selected from Substituent group A, a C₁-C₈ alkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₁-C₈ alkyl group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₃-C₇ cycloalkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ aryl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ aryloxy group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₀ arylthio group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, a C₆-C₁₂ aralkyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, or a C₆-C₁₀ arylcarbonyl group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A,

Substituent group A represents the group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₃-C₇ cycloalkyl group, a C₆-C₁₀ aryl group, a C₆-C₁₀ aryloxy group, a C₆-C₁₂ aralkyl group, a halogeno C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, a halogeno C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ alkylthio group, a carboxyl group, a C₁-C₆ alkylcarboxy group, a hydroxyl group, a C₁-C₆ aliphatic acyl group, an amino group, a mono-C₁-C₆ alkylamino group, a di-C₁-C₆ alkylamino group, a C₁-C₆ aliphatic acylamino group, a cyano group, and a nitro group], a pharmacologically acceptable salt thereof, or a pharmacologically acceptable prodrug thereof.

227
229

2. A compound according to Claim 1 wherein B represents a hydrogen atom, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

3. A compound according to Claim 1 or Claim 2 wherein A represents a carboxyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

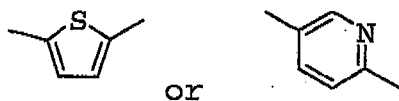
4. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 3 wherein n represents an integer of 0, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

5. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 4 wherein V represents a methylene group, and W represents a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

6. A compound according to Claim 5 wherein the 5- to 7-membered heterocyclic group represents a thienylene, furylene, pyrrolylene, or pyridylene group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

7. A compound according to Claim 5 wherein W represents a thienylene or pyridylene group which may optionally be substituted with from 1 to 2 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

8. A compound according to Claim 6 wherein the thienylene or pyridylene group represents a group shown below, respectively, or a pharmacologically acceptable salt thereof.



230
236

9. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 4 wherein V represents a single bond and W represents a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
10. A compound according to Claim 9 wherein W represents a fused ring heterocyclic group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
11. A compound according to Claim 10 wherein the fused ring heterocyclic group represents a tetrahydrobenzofuranylene, tetrahydrobenzothiénylene, or N-methyltetrahydroindolylene group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
12. A compound according to Claim 11 wherein the fused ring heterocyclic group has its two positions available for bonding at the 2- and 4-positions, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
13. A compound according to Claim 12 wherein the substituent at the 2-position represents the group of formula Z-Y-X-, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
14. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 13 wherein X represents a C₁-C₈ alkylene group, a C₁-C₈ alkylene group containing an oxygen atom or a sulfur atom in the carbon chain, a C₆-C₁₀ arylene group, a 5- to 7-membered heterocyclic group, or a fused ring heterocyclic group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.
15. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 13 wherein X represents a 5- to 7-membered heterocyclic group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

23/23

16. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 15 wherein Y represents any one group selected from the group consisting of a phenylene group, a 5- to 7-membered heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, and a fused ring heterocyclic group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

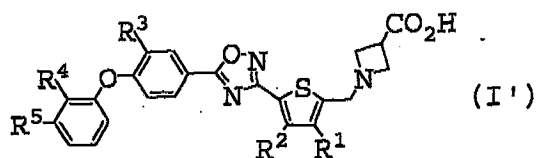
17. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 15 wherein Y represents a phenylene group, or a thienylene, pyridylene, or indolylene group which may optionally be substituted with from 1 to 3 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

18. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 15 wherein Y represents a phenylene group or a pyridylene group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

19. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 18 wherein Z represents a C₆-C₁₀ aryloxy group which may optionally be substituted with from 1 to 5 substituents selected from Substituent group A, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

20. A compound according to any one claim selected from Claim 1 to Claim 18 wherein Z represents a phenoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

21. A compound according to Claim 1 wherein the general formula (I) is the general formula (I') shown below,



237
232

[wherein

R¹ represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group,

R² represents a hydrogen atom or a C₁-C₆ alkyl group,

R³ represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a C₁-C₆ alkyl group,

R⁴ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a C₁-C₆ alkyl group, or a C₁-C₆ alkoxy group, and

R⁵ represents a hydrogen atom or a halogen atom], or a pharmacologically acceptable salt thereof.

22. A compound according to Claim 21 wherein R¹ represents a hydrogen atom, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

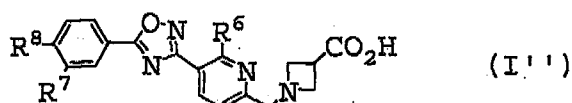
23. A compound according to Claim 21 or Claim 22 wherein R² represents a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

24. A compound according to any one claim selected from Claim 21 to Claim 23 wherein R³ represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, or a methyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

25. A compound according to any one claim selected from Claim 21 to Claim 24 wherein R⁴ represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, a cyano group, a methyl group, or a methoxy group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

26. A compound according to any one claim selected from Claim 21 to Claim 25 wherein R⁵ represents a hydrogen atom or a fluorine atom, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

27. A compound according to Claim 1 wherein the general formula (I) is the general formula (I'') shown below,

235
23

[wherein

R^6 represents a hydrogen atom or a C_1 - C_6 alkyl group,

R^7 represents a hydrogen atom, a halogen atom, or a C_1 - C_6 alkyl group, and

R^8 represents a C_1 - C_6 alkyl group or a C_1 - C_6 alkoxy group], or a pharmacologically acceptable salt thereof.

28. A compound according to Claim 27 wherein R^6 represents a hydrogen atom, a methyl group, or an ethyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

29. A compound according to any one claim selected from Claim 27 or Claim 28 wherein R^7 represents a hydrogen atom, a fluorine atom, a chlorine atom, or a methyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

30. A compound according to any one claim selected from Claim 27 to Claim 29 wherein R^8 represents a n-propyl group, a n-butyl group, or an isobutyl group, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

31. A compound according to Claim 1 wherein said compound is any one selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

1-[(4-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-[5-(4-Cyclohexylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-furyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

234
234

yl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-(2-{5-[4-Phenyl-5-(trifluoromethyl)-2-thienyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran-4-yl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({4-[5-(4-Benzoylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({4-[5-(4-Benzylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({4-[5-(1-Isobutyl-1H-indol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({6-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-3-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid, and

1-({5-[5-(4-Isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid.

32. A compound according to Claim 1 wherein said compound is any one selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

1-({5-[5-(4-Phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({4-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl}methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-4-meth

238
25

yl-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({4-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-({4-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(3-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-methoxyphenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(4-Ethyl-5-{5-[4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(4-Ethyl-5-{5-[3-fluoro-4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[4-(2,3-Difluorophenoxy)-3-fluorophenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(2-fluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[3-Chloro-4-(2,3-difluorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-[(5-{5-[4-(2-Chlorophenoxy)-3-fluorophenyl]-1,2,4-oxadiazol-3-yl}-4-ethyl-2-thienyl)methyl]azetidine-3-carboxylic acid,

1-({3-Methyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid and

1-({3-Ethyl-5-[5-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-2-thienyl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid.

33. A compound according to Claim 1 wherein said compound is any one selected from the following compounds, or a pharmacologically acceptable salt thereof:

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(4-Isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-propylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methyl

23/1
23/1

lpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(4-Butyl-3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-methyl
pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-met
hylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-met
hylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({6-Ethyl-5-[5-(4-isobutyl-3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-y
l]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-propylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]
pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({5-[5-(4-Butyl-3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-ethylp
yridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid,

1-({6-Ethyl-5-[5-(3-fluoro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-y
l]pyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid and

1-({5-[5-(3-Chloro-4-isobutylphenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-6-eth
ylpyridin-2-yl)methyl)azetidine-3-carboxylic acid.

34. A medicinal composition comprising one or two or more compounds according to any one claim selected from Claim 1 or Claim 33 as an active ingredient, or a pharmacologically acceptable salt thereof.

35. A medicinal composition according to Claim 34 which can be used for suppressing immunological rejection symptoms occurring after skin tissue grafting or transplantation of various organs.

238
238

36. A medicinal composition according to Claim 34 which can be used for prophylaxis or therapy of autoimmune diseases.

37. A medicinal composition according to Claim 36 wherein said autoimmune disease is one or two or more condition(s) selected from the group consisting of rheumatic arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, multiple sclerosis, ulcerative colitis, and Crohn's disease.

38. A method for suppressing immunological rejection symptoms occurring after skin tissue grafting or transplantation of various organs which is characterized by administering an effective dose of a medicinal composition according to Claim 34 to a mammal.

39. A method for prophylaxis or therapy of autoimmune diseases which is characterized by administering an effective dose of a pharmaceutical composition according to Claim 34 to a mammal.

40. A method for the prophylaxis or therapy of autoimmune diseases according to Claim 39 wherein said autoimmune disease is one, or two, or more condition(s) selected from the group consisting of rheumatic arthritis, psoriasis, atopic dermatitis, multiple sclerosis, ulcerative colitis, and Crohn's disease.

23/5/01

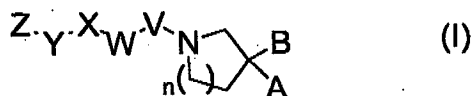
Abstract

[Object]

To provide a novel compound having an excellent immunosuppressive activity with low toxicity or a pharmacological salt thereof.

[Means to achieve the object]

A compound having general formula (I) shown below or a pharmacologically acceptable salt thereof, or a pharmacologically acceptable prodrug thereof



[wherein]

A represents a carboxyl group, or the like, B represents a hydrogen atom, or the like, V represents a single bond, a methylene group, or the like, n represents an integer of from 0 to 2, W represents a 5- to 7-membered heterocyclic group, or the like, Z represents a group selected from Substituent group A, or the like, and Substituent group A represents the group consisting of a halogen atom, a C₁-C₆ alkyl group, a C₃-C₇ cycloalkyl group.

[Selected figure] None

2 40
240

COMPUESTO HETEROCICLICO

CAMPO TECNICO

5 La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico que exhibe una excelente actividad inmunosupresora, una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un profármaco farmacológicamente aceptable del mismo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Los fármacos antiinflamatorios tales como esteroides se han usado convencionalmente como terapia sintomática en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y similares, pero se requiere una mejor terapia de radicales para esas enfermedades. Adicionalmente, se han reportado cambios anormales en el sistema inmune con relación a la incidencia de diabetes mellitus y nefritis (por ejemplo, referirse a la Literatura 1 no de Patente y Literatura 2 no de Patente). No obstante, a la fecha no se han desarrollado fármacos que alivien los cambios anormales en el sistema inmune.

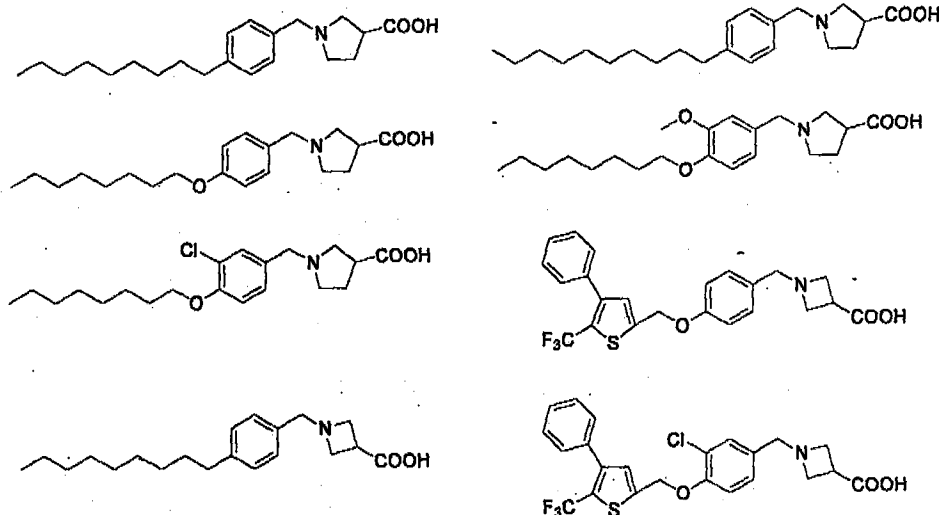
Por otro lado, es importante desarrollar un método para suprimir respuestas inmunes no solo para evitar síntomas de rechazo en transplantes de órganos y transplantes celulares, pero también para evitar así como tratar diversas enfermedades autoinmunes. No obstante, debido a que se sabe que los inmunosupresores conocidos previamente tales como ciclosporina A (CsA -por sus siglas en inglés), tacolimus (TRL -por sus siglas en inglés), y similares exhiben toxicidad al hígado y riñón, el uso concomitante de un esteroide o similar se ha usado ampliamente para suprimir dichos efectos secundarios. Por otro lado, un efecto inmunosupresor significativo sin efectos secundarios no se ha obtenido aún.

Con base a estos antecedentes, se han realizado muchos intentos para descubrir un agente que ejerza excelente actividad inmunosupresora con

baja toxicidad. Se describen los siguientes reportes que describen los antecedentes de la presente invención.

Por ejemplo, los siguientes compuestos mostrados abajo se discuten en la Literatura de Patente 1.

5

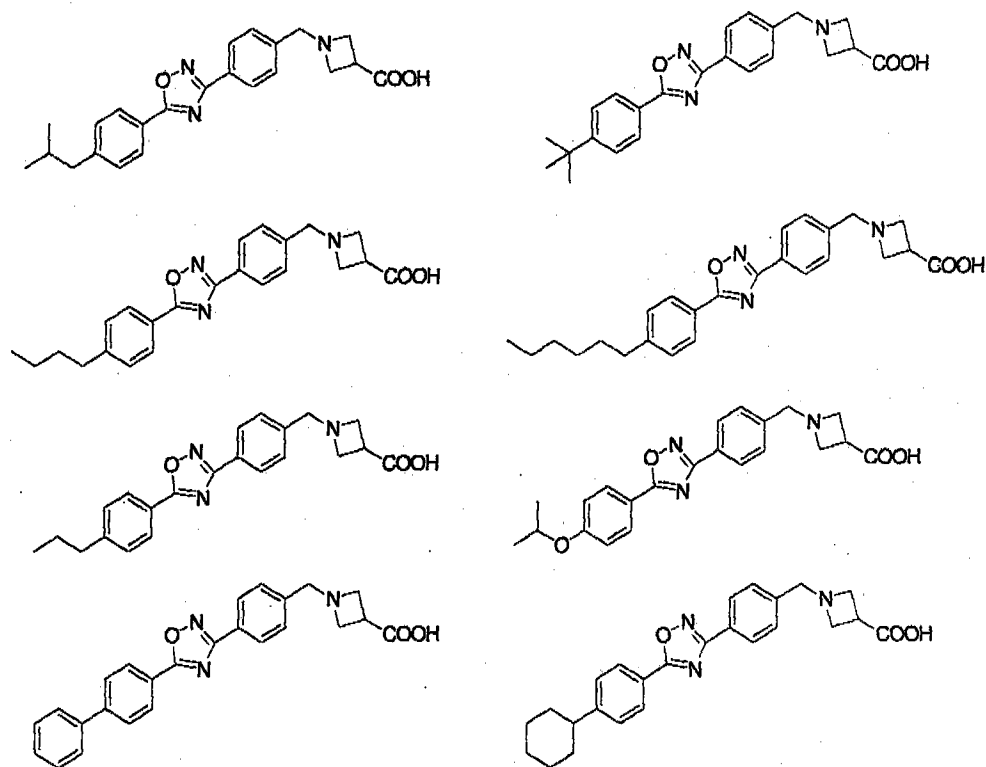


10

15

Por ejemplo, los siguientes compuestos abajo se describen en la Literatura de Patente 2.

20



25

244
244

5

No obstante, las estructuras químicas de los compuestos descritos
10 en las literaturas de la Literatura de Patente 1 a la Literatura de Patente 6
descritos anteriormente difieren de aquellos compuestos de la presente invención.

Literatura de Patente 1

Publicación Internacional número WO 03/062252 pamfleto

Literatura de Patente 2

15 Publicación Internacional número WO 03/105771 pamfleto

Literatura de Patente 3

Publicación Internacional número WO 2004/058149 pamfleto

Literatura de Patente 4

Publicación Internacional número WO 2004/103306 pamfleto

20 Literatura de Patente 5

Publicación Internacional número WO 2004/103309 pamfleto

Literatura de Patente 6

Publicación Internacional número WO 2005/000833 panfleto

Literatura de No de Patente 1

25 Kidney International, Vol. 51, 94 (1997)

Literatura de No de Patente 2

Journal of Immunology, Vol. 157, 4691 (1996)

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

2410
245

Objetivo de la Invención

Los inventores de la presente invención por mucho tiempo han investigado diligentemente diversos compuestos novedosos que pueden ejercer

5 excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad. Como un resultado, los presentes inventores descubrieron compuestos novedosos que son útiles contra los síntomas de rechazo en transplante de diversos órganos o en injerto de tejido de piel y en contra de enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistemático, artritis reumática crónica, polimiositis, fibrositis, miositis de músculo

10 esquelético, artritis, osteoartritis, dermatomiositis, escleroderma, síndrome de Behcets, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, hepatitis autoinmune, anemia aplástica, trombocitopenia púrpura idiopática, anemia hemolítica autoinmune, esclerosis múltiple, dermatitis bullosa autoinmune, psoriasis, síndrome de vasculitis, granulomatosis de Wegener, uveitis, síndrome de Sjögren, neumonía

15 intersticial idiopática, síndrome del buen pastor, sarcoidosis, anginitis granulomatosa alérgica, asma bronquial, miocarditis, cardiomiopatía, síndrome de aortitis, síndrome de infarto postmiocardial, hipertensión pulmonar primaria, síndrome nefrótico de cambio mínimo, nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosis glomerular focal, glomerulonefritis creciente,

20 miastenia grave, neuropatía inflamatoria, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, fotosensibilidad, úlcera de presión, corea de Sydenham, esclerosis, diabetes mellitus de tipo de activación en adulto, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus juvenil, aterosclerosis, nefritis glomerular, nefropatía IgA (por sus siglas en inglés), nefritis tubulointersticial, cirrosis biliar primaria, colangitis

25 esclerótica primaria, hepatitis fulminante, hepatitis viral, GVHD (por sus siglas en inglés), dermatitis por contacto, sepsis, y similares, u otras enfermedades inmunes relacionadas, y adicionalmente, para enfermedad infecciosa causada por hongos, micoplasma, virus, y protozoarios, para enfermedades cardiovasculares tales como falla cardíaca, hipertrofia cardíaca, arritmia, angina, isquemia cardíaca,

242
246

embolo arterial, aneurisma, varice y perturbación de circulación sanguínea, enfermedades para el sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer, demencia, enfermedad de Parkison, trastorno cerebro-vascular, infarto cerebral, isquemia cerebral, depresión, depresión y manía, esquizofrenia, corea de Huntington, epilepsia, convulsión, trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD -por sus siglas en inglés), encefalitis, meningitis, anorexia, e hiperfagia, y para otras diversas enfermedades tales como linfomatosis, leucemia, poliuria, orina frecuente, retinopatía diabética, y similares (particularmente útil en contra de síntomas de rechazo en transplante de diversos órganos o en injerto de tejido de piel y en contra de enfermedades autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide crónica, esclerosis múltiple, dermatitis atópica, y similares) y en consecuencia, los inventores completaron la presente invención.

Por lo tanto, el objeto de la presente intención es proporcionar compuestos novedosos que tienen excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad, sales farmacológicamente aceptables de los mismos, y profármacos farmacológicamente aceptables de los mismos.

Medios para alcanzar el objetivo

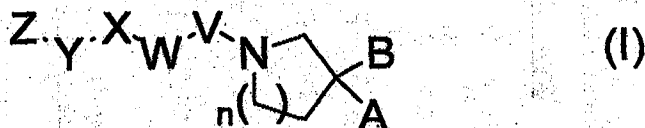
Los presentes inventores han explorado diligentemente compuestos que tienen actividad inmunosupresora y descubrieron que los compuestos que tienen la fórmula general (I) de la presente intención, sales farmacológicamente aceptables de los mismos, o profármacos farmacológicamente aceptables de los mismos (en lo siguiente expresados como "un compuesto de la presente intención" en algunos casos) tienen excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad y son útiles para la profilaxis o el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente, y entonces los presentes inventores completaron la presente invención.

Entonces la presente invención se describe en detalle en lo siguiente.

La presente invención se refiere a

248
248

(1) un compuesto que tiene la fórmula general (I) mostrada a continuación,



5

en donde

A representa un grupo carboxilo, un grupo fosfo, un grupo sulfo, o un grupo 1H-tetrazol-5-ilo.

10

B representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado del grupo Sustituyente A,

n representa un entero de 0 a 2,

V representa un grupo metileno que puede opcionalmente estar sustituido con sustituyente(s) seleccionados del grupo Sustituyente A o un enlace simple,

15

W representa un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede opcionalmente sustituirse con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, en el caso de que V represente un grupo metileno que puede opcionalmente estar sustituido con sustituyente(s) seleccionados del grupo Sustituyente A, mientras que en el caso de que V represente un enlace simple, W representa un grupo heterocíclico de anillo fusionado el cual puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A,

20

X representa un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_8$ el cual puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo alquileo $\text{C}_1\text{-C}_8$ que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono que puede opcionalmente estar sustituida con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo arileno $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes

25

248

seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, o un grupo heterocíclico de anillo fusionado que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A,

Y representa a un grupo arileno C_6-C_{10} que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, o un grupo heterocíclico de anillo fusionado que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A,

Z representa un grupo seleccionado de grupo Sustituyente A, grupo alquilo C_1-C_8 que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo alquilo C_1-C_8 que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo cicloalquilo C_3-C_7 que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo arilo C_6-C_{10} que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo ariloxi C_6-C_{10} que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo ariltio C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, un grupo aralquilo C_6-C_{12} que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, o un grupo arilcarbonilo C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A,

El grupo Sustituyente A representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un grupo

249
249

arilo C₆-C₁₀, un grupo ariloxi C₆-C₁₀, un grupo aralquilo C₆-C₁₂, un grupo halógeno alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno alcoxi C₁-C₆, un grupo alquiltio C₁-C₆, un grupo carboxilo, un grupo alquil C₁-C₆carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático C₁-C₆, un grupo amino, un grupo monoalquil C₁-C₆ amino, un grupo dialquil C₁-C₆ amino, un grupo C₁-C₆ acilamino alifático, un grupo ciano, y un grupo nitro], una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un profármaco farmacológicamente aceptable del mismo, y preferiblemente,

(2) un compuesto como el que se describe en (1) en donde B es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

10 (3) un compuesto como se describe en (1) o (2) en donde A es un grupo carboxilo, o una sal fármacológicamente aceptable del mismo,

(4) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (3) en donde n representa un entero de 0, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

15 (5) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (4) en donde V representa un grupo metileno y W representa un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Substituyente A, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

20 (6) un compuesto como se describe en (5) en donde el grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros representa un grupo tienilo, furileno, pirroleno o piridileno, una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(7) un compuesto como se describe en (5) en donde W representa un grupo tienileno o un piridileno que puede opcionalmente estar sustituido con 1 a 2
25 sustituyentes seleccionados del grupo Substituyente A, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(8) un compuesto como se describe en (6) en donde el grupo tienileno o piridileno representa a un grupo mostrado a continuación, respectivamente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

250
250

5 (9) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (4) en donde V representa un enlace simple y W representa un grupo heterocíclico de anillo fusionado que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Substituyente A, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

10 (10) un compuesto como se describe en (9) en donde W representa un grupo heterocíclico de anillo fusionado o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(11) un grupo como se describe en (10) en donde el grupo heterocíclico de anillo fusionado es un grupo tetrahydrobenzofuranileno, tetrahydrobenzotienileno o N-metiltetrahydroinolileno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

15

(12) un compuesto como se describe en (11) en donde el grupo heterocíclico de anillo fusionado tiene dos posiciones disponibles para unión en la posición 2- y 4-, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

20 (13) un compuesto como se describe en (12) en donde el sustituyente en la posición 2- representa el grupo de fórmula Z-Y-X, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(14) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (13) en donde X representa un grupo alquileo C₁-C₈, un grupo alquileo C₁-C₈ que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono, un grupo arileno C₆-C₁₀, un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros o un grupo heterocíclico de anillo fusionado, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

25

27/1
25/1

(15) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (13) en donde X representa un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(16) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (15) en donde Y representa cualquiera de un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo fenileno, un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, y un grupo heterocíclico de anillo fusionado que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

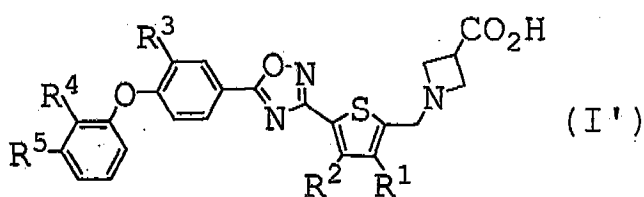
(17) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (15) en donde Y representa un grupo fenileno, o un grupo tienileno, piridileno, o indolileno que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 substituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(18) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (15) en donde Y representa un grupo fenileno o piridileno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(19) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (18) en donde Z representa un grupo ariloxi C₆-C₁₀ que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y

(20) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de (1) a (18) en donde Z representa un grupo fenoxi, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(21) un compuesto como se describe en (1) en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (I') mostrada a continuación:



27
232

en donde

5 R^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 R^2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un
grupo alquilo C_1-C_6 ,

R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un
10 grupo ciano, un grupo alquilo C_1-C_6 , o un grupo alcoxi C_1-C_6 , y

R^5 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno], o
una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(22) un compuesto como se describe en (21) en donde R^1 representa
un átomo de hidrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

15 (23) un compuesto como se describe en (21) o (22) en donde R^2
representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal
farmacológicamente aceptable del mismo,

(24) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de
(21) a (23) en donde R^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoro, un
20 átomo de cloro, o un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del
mismo,

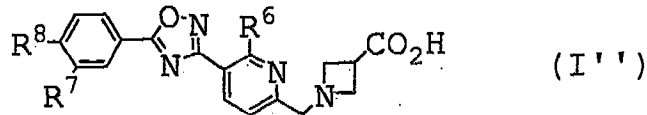
(25) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de
(21) a (24) en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoro, un
átomo de cloro, un grupo ciano, o un grupo metilo, o un grupo metoxi, o una sal
25 farmacológicamente aceptable del mismo,

(26) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de
(21) a (25) en donde R^5 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de fluoro, o
una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

283
253

(27) un compuesto como se describe en (1) en donde la fórmula general (I) es la fórmula general (I'') mostrada a continuación:

5



en donde

R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un
10 grupo alquilo C_1-C_6 , y

R^8 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo alcoxi C_1-C_6 , o una
sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(28) un compuesto como se describe en (27) en donde R^6 representa
un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal
15 farmacológicamente aceptable del mismo,

(29) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de
(27) o (28) en donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoro, un
átomo de cloro, o un grupo metilo, o una sal farmacológicamente aceptable del
mismo,

20 (30) un compuesto como se describe en cualquiera seleccionado de
(27) a (29) en donde R^8 representa a un grupo n-propilo, un grupo n-butilo o un
grupo isobutilo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(31) un compuesto como se describe en (1) en donde dicho
compuesto es cualquiera de uno seleccionado de los siguientes compuestos, o
25 una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

Acido 1-[(4-{5-[4-Fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-
2-furil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-
furil)metil]azetidina-3-carboxílico,

254
254

Acido 1-({5-[5-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-(2-{5-[4-Fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il)azetidina-3-carboxílico,

5 Acido 1-({5-[5-(4-Fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({4-[5-(4-Benzoilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

10 Acido 1-({4-[5-(4-Bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({4-[5-(1-Isobutil-1H-indol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({6-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-3-il}metil)azetidina-3-carboxílico, y

15 Acido 1-({5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

(32) un compuesto como se describe en (1) en donde dicho compuesto es uno de cualquiera seleccionado de los siguientes compuestos, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

20 Acido 1-({5-[5-(4-Fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({4-Metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

25 Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({4-Etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

258
285

Acido 1-((4-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

5 Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(5-[5-[3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

10 Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(5-[5-[4-(2,3-Difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

15 Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[3-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(5-[5-[4-(2,3-Difluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

20 Acido 1-[(5-[5-[3-Cloro-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(5-[5-[3-Cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-[(5-[5-[4-(2-Clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

25 Acido 1-[(5-[5-[4-(2-Clorofenoxi)-3-fluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-((3-Metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil)azetidina-3-carboxílico y

K656

Acido 1-({3-Etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico, y

(33) un compuesto como se describe en (1) en donde dicho compuesto es uno de cualquiera seleccionado de los siguientes compuestos, o
5 una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

Acido 1-({5-[5-(4-Isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

10 Acido 1-({5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({5-[5-(4-Isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

15 Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({5-[5-(4-Butil-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

20 Acido 1-({5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({6-Etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

25 Acido 1-({6-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({5-[5-(4-Butil-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Acido 1-({6-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico, y

257
257

Acido 1-({5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico. Más aún, la presente invención proporciona.

(34) una composición medicinal que comprende uno o dos o más
5 compuestos como se describen en cualquiera de (1) a (33) como un ingrediente activo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(35) una composición medicinal como se establece en (34) que puede usarse para suprimir síntomas de rechazo inmunológico que ocurren después del injerto de tejido de piel o trasplante de diversos órganos,

10 (36) una composición medicinal como se establece en (34) que puede usarse para profilaxis o terapia de enfermedades autoinmunes,

(37) una composición medicinal como se establece en (36) en donde dicha enfermedad autoinmune es una o dos o más condiciones seleccionadas del grupo que consiste de artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, esclerosis
15 múltiple, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn.

(38) un método para suprimir síntomas de rechazo inmunológico que ocurren después del implante de tejido de piel o trasplante de diversos órganos que se caracteriza por administrar una dosis efectiva de una composición farmacéutica como se establece en (34) a un mamífero,

20 (39) un método para profilaxis o terapia de enfermedades autoinmunes que se caracteriza por administrar una dosis efectiva de una composición farmacéutica como se establece en (34) a un mamífero, y

(40) un método para la profilaxis o terapia como se establece en (39) en donde dicha enfermedad autoinmune es una, o 2, o más condiciones
25 seleccionadas del grupo que consiste de artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, colitis ulcerativa, y enfermedad de Crohn.

El grupo Sustituyente A descrito anteriormente es preferiblemente un grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₇, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo ariloxi C₆-C₁₀, un grupo aralquilo

C₆-C₁₂, un grupo halógeno alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halógeno alcoxi C₁-C₆, y un grupo alquiltio C₁-C₆.

El "grupo heterociclo de 5- a 7- miembros" en las definiciones de W, X, y Y en la fórmula anterior es, por ejemplo, un grupo heterocíclico aromático de 5- o 7- miembros que contiene uno o más (por ejemplo, 1 a 3) heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre, y un átomo de oxígeno adicionalmente a los átomos de carbono, que tiene dos posiciones disponibles para enlace, y puede ser concretamente un grupo tienileno, furileno, pirrolileno, imidazolileno, pirazolileno, tiazolileno, isotiazolileno, oxazolileno, isoxazolileno, piridileno, pirazinileno, pirimidinileno, piridazinileno, oxadiazolileno, tiadiazolileno, o furazanileno,

W es preferiblemente un grupo furileno, tienileno, pirrolileno, o piridileno,

X es preferiblemente un grupo isoxazolileno u oxadiazolileno, y

Y es preferiblemente un grupo fenileno, piridileno, o tienileno.

El "grupo heterocíclico de anillo fusionado" en las definiciones de W, X, y Y en la fórmula anterior representa un sustituyente en el cual "el grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros" descrito anteriormente se fusiona con otro(s) grupo(s) cíclico(s), y concretamente un grupo heterocíclico aromático de multi anillos fusionado, de 9- a 14- miembros (preferiblemente, 9- o 10- miembros) que contiene uno más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 3 heteroátomos) seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno adicionalmente a los átomos de carbono, que tiene dos posiciones disponibles para enlace, y es preferiblemente un grupo bicíclico, tricíclico, o tetracíclico y más preferiblemente un grupo bicíclico, y puede ser, por ejemplo, un grupo benzotienileno, benzofuranileno, bencimidazolileno, benzoxazolileno, benzotiazolileno, bencisotiazolileno, nafto[2,3-b]tiofenileno, isoquinolileno, quinolileno, indolileno, quinoxalinileno, fenantridinileno, fenotiazinileno, fenoxazinileno, ftalazinileno, naftiridinileno, quinazolinileno, cinolinileno,

carbazolileno, β -carbolinileno, acridinileno, fenazinileno, ftalimidoileno, (tioxantenil)tetrahydroquinolileno, tetrahydroisoquinolileno, tetrahydroindolileno, tetrahydrobenzofuranileno, tetrahydrobenzotienileno, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furanileno, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tienileno, o 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrolileno,

W es preferiblemente un grupo tetrahydrobenzofuranileno, tetrahydrobenzotienileno, tetrahydroindolileno, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furanileno, 5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tienileno, o 1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[b]pirrolileno, o similar y

Y es preferiblemente un grupo indolileno.

El "grupo alquileo C₁-C₈" en la definición de X en la fórmula anterior representa un grupo alquileo C₁-C₈ lineal o ramificado y puede ser, por ejemplo, un grupo metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, isopropileno, s-butileno, t-butileno, 3,3-dimetilpropileno, o 4,4-dimetilbutileno, o similares, y es preferiblemente un grupo metileno, etileno, o propileno.

El "grupo alquileo C₁-C₈ que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono" en la definición de X en la fórmula anterior representa, por ejemplo, un $-(CH_2)_{m1}O(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}S(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}CO(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}SO(CH_2)_{m2}-$, $-(CH_2)_{m1}SO_2(CH_2)_{m2}-$ o similar (en donde m₁ y m₂ son iguales o diferentes y cada uno representa un entero de 0 a 7, pero la suma de m₁ y m₂ representa un entero de 0 a 7), y es preferiblemente un grupo $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$, $-OCH_2-$, $-SCH_2-$, $-CH_2O-$, o $-CH_2S-$.

El "grupo alquilo C₁-C₈" en la definición de Z en la fórmula anterior es un grupo alquilo C₁-C₈ de cadena lineal o ramificada, y puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, s-butilo, t-butilo, 3,3-dimetilpropilo, o 4,4-dimetilbutilo, o similar, y es preferiblemente un grupo metileno, etileno, o propileno.

76/20

El "grupo alquilo C_1-C_8 que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono" en la definición de Z en la fórmula anterior representa, por ejemplo, un $H(CH_2)_{m1}O(CH_2)_{m2}$, $H(CH_2)_{m1}S(CH_2)_{m2}$, $H(CH_2)_{m1}CO(CH_2)_{m2}$, $H(CH_2)_{m1}SO(CH_2)_{m2}$, o $H(CH_2)_{m1}SO_2(CH_2)_{m2}$ (en donde m1 y m2 son iguales o diferentes y cada uno representa un entero de 0 a 7, y adicionalmente la suma de m1 y m2 representa un entero de 0 a 7), y es preferiblemente un grupo metoximetilo, metiltiométilo, metoxi, o metiltio.

El "grupo cicloalquilo C_3-C_7 " en las definiciones de Z y grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, o un grupo cicloheptilo.

El "grupo arileno C_6-C_{10} " en las definiciones de X y Y en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo fenileno, un grupo indenileno, o un grupo naftileno, y es preferiblemente un grupo fenileno.

El "grupo arilo C_6-C_{10} " en las definiciones de Z y grupo Sustituyente A en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo indenilo, o un grupo naftilo, y es preferiblemente un grupo fenilo.

El "grupo ariloxi C_6-C_{10} " en las definiciones de Z y grupo Sustituyente A en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo feniloxi, un grupo indeniloxi, o un grupo naftiloxi, y es preferiblemente un grupo feniloxi.

El "grupo ariltio C_6-C_{10} " en la definición de Z en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo feniltio, un grupo indeniltio, o un grupo naftiltio, y es preferiblemente un grupo feniltio.

El "grupo aralquilo C_6-C_{10} " en la definición de Z en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo indenilmetilo, o un grupo naftilmetilo, y es preferiblemente un grupo bencilo.

El "grupo arilcarbonilo C_6-C_{10} " en la definición de Z en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo benzoilo, un grupo indenilcarbonilo, o un grupo naftilcarbonilo, y es preferiblemente un grupo benzoilo.

26/26

El "átomo de halógeno" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior es un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo.

El "grupo alquilo C_1-C_6 " en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo s-butilo, un grupo t-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, o un grupo hexilo, y es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, o un grupo isobutilo.

El "grupo halógeno alquilo C_1-C_6 " en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde un grupo alquilo C_1-C_6 descrito anteriormente está sustituido tanto como sea posible con un átomo de halógeno, y puede ser, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo, un grupo trifluoropropilo, un grupo fluorobutilo, un grupo difluorobutilo, un grupo trifluorobutilo, un grupo fluoropentilo, un grupo difluoropentilo, un grupo trifluoropentilo, un grupo fluorohexilo, un grupo difluorohexilo, un grupo trifluorohexilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo hexafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo cloroetilo, un grupo dicloroetilo, un grupo tricloroetilo, un grupo cloropropilo, un grupo dicloropropilo, un grupo tricloropropilo, un grupo clorobutilo, un grupo diclorobutilo, un grupo triclorobutilo, un grupo cloropentilo, un grupo dicloropentilo, un grupo tricloropentilo, un grupo clorohexilo, un grupo diclorohexilo, un grupo triclorohexilo, un grupo pentacloroetilo, un grupo hexacloropropilo, o un grupo nonaclorobutilo, y es preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, un grupo trifluoroetilo, un grupo fluoropropilo, un grupo difluoropropilo o un grupo trifluoropropilo, y más preferiblemente un grupo

262
20

fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo fluoroetilo, un grupo difluoroetilo, o un grupo trifluoroetilo.

El "grupo alcoxi C₁-C₆" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde un átomo de oxígeno está unido al grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente, y es preferiblemente un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, o un grupo butoxi, y más preferiblemente un grupo metoxi o un grupo etoxi.

El "grupo alquiltio C₁-C₆" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde el átomo de azufre está unido al grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente, y es preferiblemente un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, o un grupo butiltio, y más preferiblemente un grupo metiltio o un grupo etiltio.

El "grupo alquilcarboxi C₁-C₆" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde un grupo carboxilo está unido al grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente, y es preferiblemente un grupo metilcarboxilo, un grupo etilcarboxilo, un grupo propilcarboxilo, un grupo isopropilcarboxilo, o un grupo butilcarboxilo, y más preferiblemente un grupo metilcarboxilo o un grupo etilcarboxilo.

El "grupo acilo alifático C₁-C₆" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde un grupo carbonilo está unido al grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo propilcarbonilo, un grupo butilcarbonilo, un grupo pentilcarbonilo, o un grupo hexilcarbonilo, y es preferiblemente un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, o un grupo propilcarbonilo.

El "grupo monoalquil C₁-C₆ amino" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde un grupo amino está unido al grupo alquilo C₁-C₆ descrito anteriormente, y es preferiblemente un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo propilamino, un

263
263

grupo isopropilamino, o un grupo butilamino y más preferiblemente un grupo metilamino o un grupo etilamino.

El "grupo dialquil C₁-C₆ amino" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde dos grupos alquilo C₁-C₆ descritos anteriormente están unidos a un grupo amino, y es, por ejemplo, preferiblemente un grupo dimetilamino, un grupo dietilamino, un grupo dipropilamino, un grupo diisopropilamino, o un grupo dibutilamino, y más preferiblemente un grupo dimetilamino o un grupo dietilamino.

El "grupo acilamino C₁-C₆ alifático" en la definición del grupo Sustituyente A en la fórmula anterior representa un grupo en donde un grupo carbonilo está unido al grupo alquilo C₁-C₆ y adicionalmente, a dicho grupo carbonilo está unido un grupo amino, y puede ser, por ejemplo, un grupo acetilamino, un grupo etilcarbonilamino, un grupo propilcarbonilamino, un grupo butilcarbonilamino, un grupo pentilcarbonilamino, o un grupo hexilcarbonilamino, y es preferiblemente un grupo acetilamino, un grupo etilcarbonilamino, o un grupo propilcarbonilamino.

Un compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención es preferiblemente un compuesto que tiene la fórmula general (I') o un compuesto que tiene la fórmula general (I'').

En el compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención, A es preferiblemente un grupo carboxilo.

B es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

n es preferiblemente 0.

V es preferiblemente un grupo metileno.

W es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede opcionalmente estar sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, más preferiblemente un grupo tienileno, furileno, pirroleno o piridileno que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyente seleccionados del grupo Sustituyente A, y aún más preferiblemente un grupo

264
26

tienileno o piridileno que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyente seleccionados del grupo Sustituyente A.

5 X es preferiblemente un grupo alquileo C_1-C_8 , un grupo alquileo C_1-C_8 que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono, un grupo arileno C_6-C_{10} , un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros o un grupo heterocíclico de anillo fusionado, y más preferiblemente un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros.

10 Y es preferiblemente cualquiera de un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo fenileno, un grupo heterocíclico de 5- a 7- miembros que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, y un grupo heterocíclico de anillo fusionado que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de Sustituyente A, más preferiblemente un grupo fenileno, o un grupo tienileno, piridileno o indolileno que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3
15 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, y aún más preferiblemente un grupo fenileno o piridileno.

Z es preferiblemente un grupo ariloxi C_6-C_{10} que puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo Sustituyente A, y más preferiblemente un grupo fenoxi.

20 En un compuesto que tiene la fórmula general (I') de la invención, R^1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

R^2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo.

25 R^3 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoro, un átomo de cloro, o un grupo metilo.

R^4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoro, un átomo de cloro, un grupo ciano, un grupo metilo, o un grupo metoxi.

R^5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de fluoro.

26/5
26/5

En un compuesto que tiene la fórmula general (I'') de la presente invención, R^6 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo.

5 R^7 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un átomo de fluoro, un átomo de cloro o un grupo metilo.

R^8 es preferiblemente un grupo n-propilo, un grupo n-butilo o un grupo isobutilo.

La "sal farmacológicamente aceptable del mismo" descrita anteriormente significa una sal que puede prepararse al hacer reaccionar un
10 compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención que tiene un grupo ácido un grupo básico, y puede prepararse como una sal básica o una sal ácida mediante la reacción con una base o un ácido, respectivamente. Dicha sal se describe en lo siguiente.

La "sal básica" farmacológicamente aceptable de un compuesto que
15 tiene la fórmula general (I) de la presente invención es preferiblemente una sal de metal alcalino tal como sal de sodio, sal de potasio, o sal del litio; una sal de metal alcalino tal como una sal de magnesio o sal de calcio; una sal de base orgánica tal como sal de N-metilmorfolina, sal de trietilamina, sal de tributilamina, sal de diisopropiletilamina, sal de dicitclohexilamina, sal de N-metilpiperidina, sal de
20 piridina, sal de 4-pirrolidinpiridina, o sal de picolina, o una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, o sal de ácido aspártico. La sal es preferiblemente una sal de metal alcalino.

La "sal ácida" farmacológicamente aceptable de un compuesto que
25 tiene la fórmula general (I) de la presente invención es preferiblemente una sal ácida inorgánica por ejemplo, un halohidrato tal como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato, o yodhidrato, un nitrato, un perclorato, un sulfato, un fosfato, o similares; una sal ácida orgánica, por ejemplo, un alcanosulfonato inferior tal como un metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, o etanosulfonato, un arilsulfonato tal

26E
26

como un bencensulfonato o p-toluensulfonato, un acetato, un malato, un fumarato, un succinato, un citrato, un ascorbato, un tartrato, un oxalato, un maleato, o similar; o una sal de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico, o sal de ácido aspártico, y más
5 preferiblemente un halohidrato.

El "profármaco farmacológicamente aceptable del mismo" descrito anteriormente es un compuesto que se convierte en el compuesto (I) a través de la reacción de enzimas, ácido gástrico, o similar bajo las condiciones fisiológicas in vivo, esto es, un compuesto que se convierte al compuesto (I) por oxidación,
10 reducción, hidrólisis enzimática o similar, o un compuesto que se convierte al compuesto (I) por hidrólisis inducida por ácido gástrico.

El profármaco descrito anteriormente es un compuesto que, cuando los compuestos (I) tienen un grupo carboxilo, pueden derivarse por esterificación o amidación de dicho grupo carboxilo (por ejemplo, compuestos derivados por
15 esterificación de etilo, esterificación de fenilo, esterificación de carboximetilo, esterificación de dimetilaminometilo, esterificación de pivaloiloximetilo, esterificación de etoxycarboniloxietilo, esterificación de ftalidilo, esterificación de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación de ciclohexiloxycarboniletilo, o metilamidación del grupo carboxilo de un compuesto (I)) o similar.

20 Estos compuestos pueden prepararse del compuesto (I) por métodos conocidos.

Más aún, como el profármaco de los compuestos (I) de la presente invención, también se incluyen diversos derivados que se describen en la literatura ("Development of medicine" Vol. 7, Molecular design, pp 163-198, publicado en
25 1990 por Hirokawa Shoten) y se desdoblan en los compuestos (I) bajo condiciones fisiológicas.

Cuando los compuestos de la presente invención se permiten entrar en contacto con la atmósfera o recrystalizar, éstos pueden absorber agua o el agua

28A
267

puede unirse a ellos para formar un hidrato. La presente invención abarca dichos hidratos.

Los compuestos de la presente invención también incluyen los compuestos correspondientes que están etiquetados como isótopos (por ejemplo

5 ^3H , ^{14}C , ^{35}S , etc.).

Cuando los compuestos de la presente invención tienen átomos de carbono asimétricos en sus estructuras, estos compuestos pueden existir como isómeros ópticos debido a dichos átomos de carbono asimétricos. En la presente invención, un isómero óptico simple y mezclas de isómeros ópticos se representan
10 con una sola fórmula química. La presente invención abarca tanto isómeros ópticos individuales y mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Ejemplos preferidos de los compuestos que tienen la fórmula general (I) de la presente invención son, por ejemplo, los compuestos que tienen la fórmula general (I-1), (I-2), (I'-1), o (I''-1) mostrada en los Cuadros 1, 2, 3 y 4
15 siguientes, pero al alcance de la presente invención no debe limitarse a estos compuestos.

El significado de las abreviaturas en los siguientes Cuadros se muestra a continuación. La línea discontinua (—) representa un enlace simple o un enlace doble, y cual enlace se adoptará se determina de manera lógica
20 dependiendo de la naturaleza de los átomos sustituidos.

N	cadena lineal
N	Iso
C	Ciclo
Me	grupo metilo
MeO	grupo métoxi
Et	grupo etilo
Bn	grupo bencilo
Bu	Grupo butilo
Hex	Grupo hexilo
Ph	Grupo fenilo

CUADRO 1

2691
26

	1-18	c-Hex	N	N	O	N	-CH=CH-
	1-19	PhO	N	N	O	N	-CH=CH-
	1-20	Bn	N	N	O	N	-CH=CH-
	1-21	n-Bu	N	N	O	CH	-N=CH-
5	1-22	i-Bu	N	N	O	CH	-N=CH-
	1-23	c-Hex	N	N	O	CH	-N=CH-
	1-24	PhO	N	N	O	CH	-N=CH-
	1-25	Bn	N	N	O	CH	-N=CH-
	1-26	n-Bu	N	N	O	CH	S
10	1-27	i-Bu	N	N	O	CH	S
	1-28	c-Hex	N	N	O	CH	S
	1-29	PhO	N	N	O	CH	S
	1-30	Bn	N	N	O	CH	S
	1-31	n-Bu	N	N	O	CH	O
15	1-32	i-Bu	N	N	O	CH	O
	1-33	c-Hex	N	N	O	CH	O
	1-34	PhO	N	N	O	CH	O
	1-35	Bn	N	N	O	CH	O
	1-36	n-Bu	N	N	O	CH	NMe
20	1-37	i-Bu	N	N	O	CH	NMe
	1-38	c-Hex	N	N	O	CH	NMe
	1-39	PhO	N	N	O	CH	NMe
	1-40	Bn	N	N	O	CH	NMe
	1-41	n-Bu	CH	N	O	S	CH
25	1-42	i-Bu	CH	N	O	S	CH
	1-43	c-Hex	CH	N	O	S	CH
	1-44	PhO	CH	N	O	S	CH
	1-45	Bn	CH	N	O	S	CH
	1-46	n-Bu	CH	N	O	O	CH

27/20

	1-47	i-Bu	CH	N	O	O	CH
	1-48	c-Hex	CH	N	O	O	CH
	1-49	PhO	CH	N	O	O	CH
	1-50	Bn	CH	N	O	O	CH
5	1-51	n-Bu	CH	N	O	NMe	CH
	1-52	i-Bu	CH	N	O	NMe	CH
	1-53	c-Hex	CH	N	O	NMe	CH
	1-54	PhO	CH	N	O	NMe	CH
	1-55	Bn	CH	N	O	NMe	CH
10	1-56	n-Bu	CH	N	O	N	-CH=CH-
	1-57	i-Bu	CH	N	O	N	-CH=CH-
	1-58	c-Hex	CH	N	O	N	-CH=CH-
	1-59	PhO	CH	N	O	N	-CH=CH-
	1-60	Bn	CH	N	O	N	-CH=CH-
15	1-61	n-Bu	CH	N	O	CH	-N=CH-
	1-62	i-Bu	CH	N	O	CH	-N=CH-
	1-63	c-Hex	CH	N	O	CH	-N=CH-
	1-64	PhO	CH	N	O	CH	-N=CH-
	1-65	Bn	CH	N	O	CH	-N=CH-
20	1-66	n-Bu	CH	N	O	CH	S
	1-67	i-Bu	CH	N	O	CH	S
	1-68	c-Hex	CH	N	O	CH	S
	1-69	PhO	CH	N	O	CH	S
	1-70	Bn	CH	N	O	CH	S
25	1-71	n-Bu	CH	N	O	CH	O
	1-72	i-Bu	CH	N	O	CH	O
	1-73	c-Hex	CH	N	O	CH	O
	1-74	PhO	CH	N	O	CH	O
	1-75	Bn	CH	N	O	CH	O

27/1

	1-76	n-Bu	CH	N	O	CH	NMe
	1-77	i-Bu	CH	N	O	CH	NMe
	1-78	c-Hex	CH	N	O	CH	NMe
	1-79	PhO	CH	N	O	CH	NMe
5	1-80	Bn	CH	N	O	CH	NMe
	1-81	n-Bu	N	O	N	S	CH
	1-82	i-Bu	N	O	N	S	CH
	1-83	c-Hex	N	O	N	S	CH
	1-84	PhO	N	O	N	S	CH
10	1-85	Bn	N	O	N	S	CH
	1-86	n-Bu	N	O	N	O	CH
	1-87	i-Bu	N	O	N	O	CH
	1-88	c-Hex	N	O	N	O	CH
	1-89	PhO	N	O	N	O	CH
15	1-90	Bn	N	O	N	O	CH
	1-91	n-Bu	N	O	N	NMe	CH
	1-92	i-Bu	N	O	N	NMe	CH
	1-93	c-Hex	N	O	N	NMe	CH
	1-94	PhO	N	O	N	NMe	CH
20	1-95	Bn	N	O	N	NMe	CH
	1-96	n-Bu	N	O	N	N	-CH=CH-
	1-97	i-Bu	N	O	N	N	-CH=CH-
	1-98	c-Hex	N	O	N	N	-CH=CH-
	1-99	PhO	N	O	N	N	-CH=CH-
25	1-100	Bn	N	O	N	N	-CH=CH-
	1-101	n-Bu	N	O	N	CH	-N=CH-
	1-102	i-Bu	N	O	N	CH	-N=CH-
	1-103	c-Hex	N	O	N	CH	-N=CH-
	1-104	PhO	N	O	N	CH	-N=CH-

27/12

	1-105	Bn	N	O	N	CH	-N=CH-
	1-106	n-Bu	N	O	N	CH	S
	1-107	i-Bu	N	O	N	CH	S
	1-108	c-Hex	N	O	N	CH	S
5	1-109	PhO	N	O	N	CH	S
	1-110	Bn	N	O	N	CH	S
	1-111	n-Bu	N	O	N	CH	O
	1-112	i-Bu	N	O	N	CH	O
	1-113	c-Hex	N	O	N	CH	O
10	1-114	PhO	N	O	N	CH	O
	1-115	Bn	N	O	N	CH	O
	1-116	n-Bu	N	O	N	CH	NMe
	1-117	i-Bu	N	O	N	CH	NMe
	1-118	c-Hex	N	O	N	CH	NMe
15	1-119	PhO	N	O	N	CH	NMe
	1-120	Bn	N	O	N	CH	NMe
	1-121	n-Bu	CH	O	N	S	CH
	1-122	i-Bu	CH	O	N	S	CH
	1-123	c-Hex	CH	O	N	S	CH
20	1-124	PhO	CH	O	N	S	CH
	1-125	Bn	CH	O	N	S	CH
	1-126	n-Bu	CH	O	N	O	CH
	1-127	i-Bu	CH	O	N	O	CH
	1-128	c-Hex	CH	O	N	O	CH
25	1-129	PhO	CH	O	N	O	CH
	1-130	Bn	CH	O	N	O	CH
	1-131	n-Bu	CH	O	N	NMe	CH
	1-132	i-Bu	CH	O	N	NMe	CH
	1-133	c-Hex	CH	O	N	NMe	CH

273
273

5

- 1-134 PhO CH O N NMe CH
 1-135 Bn CH O N NMe CH
 1-136 n-Bu CH O N N -CH=CH-
 1-137 i-Bu CH O N N -CH=CH-
 1-138 c-Hex CH O N N -CH=CH-
 1-139 PhO CH O N N -CH=CH-
 1-140 Bn CH O N N -CH=CH-
 1-141 n-Bu CH O N CH -N=CH-
 1-142 i-Bu CH O N CH -N=CH-
 1-143 c-Hex CH O N CH -N=CH-
 1-144 PhO CH O N CH -N=CH-
 1-145 Bn CH O N CH -N=CH-
 1-146 n-Bu CH O N CH S
 1-147 i-Bu CH O N CH S
 1-148 c-Hex CH O N CH S
 1-149 PhO CH O N CH S
 1-150 Bn CH O N CH S
 1-151 n-Bu CH O N CH O
 1-152 i-Bu CH O N CH O
 1-153 c-Hex CH O N CH O
 1-154 PhO CH O N CH O
 1-155 Bn CH O N CH O
 1-156 n-Bu CH O N CH NMe
 1-157 i-Bu CH O N CH NMe
 1-158 c-Hex CH O N CH NMe
 1-159 PhO CH O N CH NMe
 1-160 Bn CH O N CH NMe
-

10

15

20

25

27/8/2

En el Cuadro 1 descrito anteriormente, los compuestos preferidos (I-

1) de la presente invención incluyen

Compuesto de ejemplo número 1-3: Acido 1-({4-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

5 Compuesto de ejemplo número 1-8:

Acido 1-({4-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico

Compuesto de ejemplo número 1-17:

10 Acido 1-({5-[3-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

Compuesto de ejemplo número 1-22:

Acido 1-({6-[3-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piridin-3-il}metil)azetidina-3-carboxílico

Compuesto de ejemplo número 1-28:

15 Acido 1-({5-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

Compuesto de ejemplo número 1-33:

Acido 1-({5-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico

20 Compuesto de ejemplo número 1-43:

Acido 1-({4-[3-(4-Ciclohexilfenil)isooxazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

Compuesto de ejemplo número 1-48:

25 Acido 1-({4-[3-(4-Ciclohexilfenil)isooxazol-5-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-57:

1-({5-[3-(4-Isobutilfenil)isooxazol-5-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-62:

278
275

Acido 1-({6-[3-(4-Isobutilfenil)isooxazol-5-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-68:

Acido 1-({5-[3-(4-Ciclohexilfenil)isooxazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-73:

Acido 1-({5-[3-(4-Ciclohexilfenil)isooxazol-5-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-82:

10 Acido 1-({4-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-83:

Acido 1-({4-[5-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

15 Compuesto de ejemplo número 1-84:

Acido 1-({4-[5-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-88:

20 Acido 1-({4-[5-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-97:

Acido 1-({5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-102:

25 Acido 1-({6-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-107:

Acido 1-({5-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

27/28

Compuesto de ejemplo número 1-108:

Acido 1-({5-[5-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-109:

5 Acido 1-({5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-113:

Acido 1-({5-[5-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

10 Compuesto de ejemplo número 1-122:

Acido 1-({4-[5-(4-Isobutilfenil)isoxazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-123:

15 Acido 1-({4-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-124:

Acido 1-({4-[5-(4-Fenoxifenil)isoxazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-128:

20 Acido 1-({4-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-137:

Acido 1-({5-[5-(4-Isobutilfenil)isoxazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

25 Compuesto de ejemplo número 1-142:

Acido 1-({6-[5-(4-Isobutilfenil)isoxazol-3-il]piridin-3-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-147:

277

Acido 1-({5-[5-(4-Isobutilfenil)isoxazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-148:

Acido 1-({5-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 1-149:

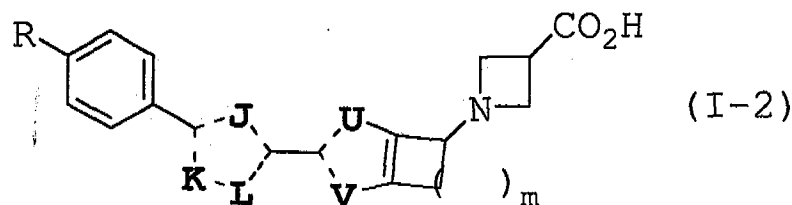
Acido 1-({5-[5-(4-Fenoxifenil)isoxazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico, y

Compuesto de ejemplo número 1-153:

Acido 1-({5-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico,

Los compuestos más preferidos son los compuestos de los Compuestos de Ejemplo Nos. 1-83, 1-84, 1-88, 1-97, 1-102, 1-108, 1-109, 1-113, 1-123, 1-124, 1-137, 1-142, y 1-148.

CUADRO 2



Compuesto R J K L U V m

No.

2-1 n-Bu N N O S CH 2

2-2 i-Bu N N O S CH 2

278
279

	2-3	c-Hex	N	N	O	S	CH	2
	2-4	PhO	N	N	O	S	CH	2
	2-5	Bn	N	N	O	S	CH	2
	2-6	n-Bu	N	N	O	S	CH	3
5	2-7	i-Bu	N	N	O	S	CH	3
	2-8	c-Hex	N	N	O	S	CH	3
	2-9	PhO	N	N	O	S	CH	3
	2-10	Bn	N	N	O	S	CH	3
	2-11	n-Bu	N	N	O	O	CH	2
10	2-12	i-Bu	N	N	O	O	CH	2
	2-13	c-Hex	N	N	O	O	CH	2
	2-14	PhO	N	N	O	O	CH	2
	2-15	Bn	N	N	O	O	CH	2
	2-16	n-Bu	N	N	O	O	CH	3
15	2-17	i-Bu	N	N	O	O	CH	3
	2-18	c-Hex	N	N	O	O	CH	3
	2-19	PhO	N	N	O	O	CH	3
	2-20	Bn	N	N	O	O	CH	3
	2-21	n-Bu	N	N	O	NMe	CH	2
20	2-22	i-Bu	N	N	O	NMe	CH	2
	2-23	c-Hex	N	N	O	NMe	CH	2
	2-24	PhO	N	N	O	NMe	CH	2
	2-25	Bn	N	N	O	NMe	CH	2
	2-26	n-Bu	N	N	O	NMe	CH	3
25	2-27	i-Bu	N	N	O	NMe	CH	3
	2-28	c-Hex	N	N	O	NMe	CH	3
	2-29	PhO	N	N	O	NMe	CH	3
	2-30	Bn	N	N	O	NMe	CH	3
	2-31	n-Bu	N	N	O	CH	S	2

5

2-32 i-Bu N N O CH S 2

2-33 c-Hex N N O CH S 2

2-34 PhO N N O CH S 2

2-35 Bn N N O CH S 2

2-36 n-Bu N N O CH S 3

2-37 i-Bu N N O CH S 3

2-38 c-Hex N N O CH S 3

2-39 PhO N N O CH S 3

2-40 Bn N N O CH S 3

10

2-41 n-Bu N N O CH O 2

2-42 i-Bu N N O CH O 2

2-43 c-Hex N N O CH O 2

2-44 PhO N N O CH O 2

2-45 Bn N N O CH O 2

15

2-46 n-Bu N N O CH O 3

2-47 i-Bu N N O CH O 3

2-48 c-Hex N N O CH O 3

2-49 PhO N N O CH O 3

2-50 Bn N N O CH O 3

20

2-51 n-Bu N N O CH NMe 2

2-52 i-Bu N N O CH NMe 2

2-53 c-Hex N N O CH NMe 2

2-54 PhO N N O CH NMe 2

2-55 Bn N N O CH NMe 2

25

2-56 n-Bu N N O CH NMe 3

2-57 i-Bu N N O CH NMe 3

2-58 c-Hex N N O CH NMe 3

2-59 PhO N N O CH NMe 3

2-60 Bn N N O CH NMe 3

280
200

	2-61	n-Bu	CH N O S	CH 2
	2-62	i-Bu	CH N O S	CH 2
	2-63	c-Hex	CH N O S	CH 2
	2-64	PhO	CH N O S	CH 2
5	2-65	Bn	CH N O S	CH 2
	2-66	n-Bu	CH N O S	CH 3
	2-67	i-Bu	CH N O S	CH 3
	2-68	c-Hex	CH N O S	CH 3
	2-69	PhO	CH N O S	CH 3
10	2-70	Bn	CH N O S	CH 3
	2-71	n-Bu	CH N O O	CH 2
	2-72	i-Bu	CH N O O	CH 2
	2-73	c-Hex	CH N O O	CH 2
	2-74	PhO	CH N O O	CH 2
15	2-75	Bn	CH N O O	CH 2
	2-76	n-Bu	CH N O O	CH 3
	2-77	i-Bu	CH N O O	CH 3
	2-78	c-Hex	CH N O O	CH 3
	2-79	PhO	CH N O O	CH 3
20	2-80	Bn	CH N O O	CH 3
	2-81	n-Bu	CH N O NMe	CH 2
	2-82	i-Bu	CH N O NMe	CH 2
	2-83	c-Hex	CH N O NMe	CH 2
	2-84	PhO	CH N O NMe	CH 2
25	2-85	Bn	CH N O NMe	CH 2
	2-86	n-Bu	CH N O NMe	CH 3
	2-87	i-Bu	CH N O NMe	CH 3
	2-88	c-Hex	CH N O NMe	CH 3
	2-89	PhO	CH N O NMe	CH 3

281
29

	2-90	Bn	CH N O NMe	CH	3
	2-91	n-Bu	CH N O CH	S	2
	2-92	i-Bu	CH N O CH	S	2
	2-93	c-Hex	CH N O CH	S	2
5	2-94	PhO	CH N O CH	S	2
	2-95	Bn	CH N O CH	S	2
	2-96	n-Bu	CH N O CH	S	3
	2-97	i-Bu	CH N O CH	S	3
	2-98	c-Hex	CH N O CH	S	3
10	2-99	PhO	CH N O CH	S	3
	2-100	Bn	CH N O CH	S	3
	2-101	n-Bu	CH N O CH	O	2
	2-102	i-Bu	CH N O CH	O	2
	2-103	c-Hex	CH N O CH	O	2
15	2-104	PhO	CH N O CH	O	2
	2-105	Bn	CH N O CH	O	2
	2-106	n-Bu	CH N O CH	O	3
	2-107	i-Bu	CH N O CH	O	3
	2-108	c-Hex	CH N O CH	O	3
20	2-109	PhO	CH N O CH	O	3
	2-110	Bn	CH N O CH	O	3
	2-111	n-Bu	CH N O CH	NMe	2
	2-112	i-Bu	CH N O CH	NMe	2
	2-113	c-Hex	CH N O CH	NMe	2
25	2-114	PhO	CH N O CH	NMe	2
	2-115	Bn	CH N O CH	NMe	2
	2-116	n-Bu	CH N O CH	NMe	3
	2-117	i-Bu	CH N O CH	NMe	3
	2-118	c-Hex	CH N O CH	NMe	3

282
202

	2-119	PhO	CH	N	O	CH	NMe	3
	2-120	Bn	CH	N	O	CH	NMe	3
	2-121	n-Bu	N	O	N	S	CH	2
	2-122	i-Bu	N	O	N	S	CH	2
5	2-123	c-Hex	N	O	N	S	CH	2
	2-124	PhO	N	O	N	S	CH	2
	2-125	Bn	N	O	N	S	CH	2
	2-126	n-Bu	N	O	N	S	CH	3
	2-127	i-Bu	N	O	N	S	CH	3
10	2-128	c-Hex	N	O	N	S	CH	3
	2-129	PhO	N	O	N	S	CH	3
	2-130	Bn	N	O	N	S	CH	3
	2-131	n-Bu	N	O	N	O	CH	2
	2-132	i-Bu	N	O	N	O	CH	2
15	2-133	c-Hex	N	O	N	O	CH	2
	2-134	PhO	N	O	N	O	CH	2
	2-135	Bn	N	O	N	O	CH	2
	2-136	n-Bu	N	O	N	O	CH	3
	2-137	i-Bu	N	O	N	O	CH	3
20	2-138	c-Hex	N	O	N	O	CH	3
	2-139	PhO	N	O	N	O	CH	3
	2-140	Bn	N	O	N	O	CH	3
	2-141	n-Bu	N	O	N	NMe	CH	2
	2-142	i-Bu	N	O	N	NMe	CH	2
25	2-143	c-Hex	N	O	N	NMe	CH	2
	2-144	PhO	N	O	N	NMe	CH	2
	2-145	Bn	N	O	N	NMe	CH	2
	2-146	n-Bu	N	O	N	NMe	CH	3
	2-147	i-Bu	N	O	N	NMe	CH	3

283
203

	2-148	c-Hex	N	O	N	NMe	CH	3
	2-149	PhO	N	O	N	NMe	CH	3
	2-150	Bn	N	O	N	NMe	CH	3
	2-151	n-Bu	N	O	N	CH	S	2
5	2-152	i-Bu	N	O	N	CH	S	2
	2-153	c-Hex	N	O	N	CH	S	2
	2-154	PhO	N	O	N	CH	S	2
	2-155	Bn	N	O	N	CH	S	2
	2-156	n-Bu	N	O	N	CH	S	3
10	2-157	i-Bu	N	O	N	CH	S	3
	2-158	c-Hex	N	O	N	CH	S	3
	2-159	PhO	N	O	N	CH	S	3
	2-160	Bn	N	O	N	CH	S	3
	2-161	n-Bu	N	O	N	CH	O	2
15	2-162	i-Bu	N	O	N	CH	O	2
	2-163	c-Hex	N	O	N	CH	O	2
	2-164	PhO	N	O	N	CH	O	2
	2-165	Bn	N	O	N	CH	O	2
	2-166	n-Bu	N	O	N	CH	O	3
20	2-167	i-Bu	N	O	N	CH	O	3
	2-168	c-Hex	N	O	N	CH	O	3
	2-169	PhO	N	O	N	CH	O	3
	2-170	Bn	N	O	N	CH	O	3
	2-171	n-Bu	N	O	N	CH	NMe	2
25	2-172	i-Bu	N	O	N	CH	NMe	2
	2-173	c-Hex	N	O	N	CH	NMe	2
	2-174	PhO	N	O	N	CH	NMe	2
	2-175	Bn	N	O	N	CH	NMe	2
	2-176	n-Bu	N	O	N	CH	NMe	3

284
234

	2-177	i-Bu	N	O	N	CH	NMe	3
	2-178	c-Hex	N	O	N	CH	NMe	3
	2-179	PhO	N	O	N	CH	NMe	3
	2-180	Bn	N	O	N	CH	NMe	3
5	2-181	n-Bu	CH	O	N	S	CH	2
	2-182	i-Bu	CH	O	N	S	CH	2
	2-183	c-Hex	CH	O	N	S	CH	2
	2-184	PhO	CH	O	N	S	CH	2
	2-185	Bn	CH	O	N	S	CH	2
10	2-186	n-Bu	CH	O	N	S	CH	3
	2-187	i-Bu	CH	O	N	S	CH	3
	2-188	c-Hex	CH	O	N	S	CH	3
	2-189	PhO	CH	O	N	S	CH	3
	2-190	Bn	CH	O	N	S	CH	3
15	2-191	n-Bu	CH	O	N	O	CH	2
	2-192	i-Bu	CH	O	N	O	CH	2
	2-193	c-Hex	CH	O	N	O	CH	2
	2-194	PhO	CH	O	N	O	CH	2
	2-195	Bn	CH	O	N	O	CH	2
20	2-196	n-Bu	CH	O	N	O	CH	3
	2-197	i-Bu	CH	O	N	O	CH	3
	2-198	c-Hex	CH	O	N	O	CH	3
	2-199	PhO	CH	O	N	O	CH	3
	2-200	Bn	CH	O	N	O	CH	3
25	2-201	n-Bu	CH	O	N	NMe	CH	2
	2-202	i-Bu	CH	O	N	NMe	CH	2
	2-203	c-Hex	CH	O	N	NMe	CH	2
	2-204	PhO	CH	O	N	NMe	CH	2
	2-205	Bn	CH	O	N	NMe	CH	2

28/11/20

	2-206	n-Bu	CH	O	N	NMe	CH	3
	2-207	i-Bu	CH	O	N	NMe	CH	3
	2-208	c-Hex	CH	O	N	NMe	CH	3
	2-209	PhO	CH	O	N	NMe	CH	3
5	2-210	Bn	CH	O	N	NMe	CH	3
	2-211	n-Bu	CH	O	N	CH	S	2
	2-212	i-Bu	CH	O	N	CH	S	2
	2-213	c-Hex	CH	O	N	CH	S	2
	2-214	PhO	CH	O	N	CH	S	2
10	2-215	Bn	CH	O	N	CH	S	2
	2-216	n-Bu	CH	O	N	CH	S	3
	2-217	i-Bu	CH	O	N	CH	S	3
	2-218	c-Hex	CH	O	N	CH	S	3
	2-219	PhO	CH	O	N	CH	S	3
15	2-220	Bn	CH	O	N	CH	S	3
	2-221	n-Bu	CH	O	N	CH	O	2
	2-222	i-Bu	CH	O	N	CH	O	2
	2-223	c-Hex	CH	O	N	CH	O	2
	2-224	PhO	CH	O	N	CH	O	2
20	2-225	Bn	CH	O	N	CH	O	2
	2-226	n-Bu	CH	O	N	CH	O	3
	2-227	i-Bu	CH	O	N	CH	O	3
	2-228	c-Hex	CH	O	N	CH	O	3
	2-229	PhO	CH	O	N	CH	O	3
25	2-230	Bn	CH	O	N	CH	O	3
	2-231	n-Bu	CH	O	N	CH	NMe	2
	2-232	i-Bu	CH	O	N	CH	NMe	2
	2-233	c-Hex	CH	O	N	CH	NMe	2
	2-234	PhO	CH	O	N	CH	NMe	2

286
200

	2-235	Bn	CH	O	N	CH	NMe	2
	2-236	n-Bu	CH	O	N	CH	NMe	3
	2-237	i-Bu	CH	O	N	CH	NMe	3
	2-238	c-Hex	CH	O	N	CH	NMe	3
5	2-239	PhO	CH	O	N	CH	NMe	3
	2-240	Bn	CH	O	N	CH	NMe	3

En el Cuadro 2 descrito anteriormente, los compuestos preferidos (I-2) de la presente invención incluyen

10 Compuesto de ejemplo número 2-33: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

 Compuesto de ejemplo número 2-38: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

15 Compuesto de ejemplo número 2-43: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-4-il}azetidina-3-carboxílico,

 Compuesto de ejemplo número 2-48: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxílico,

20 Compuesto de ejemplo número 2-93: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

 Compuesto de ejemplo número 2-98: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

25 Compuesto de ejemplo número 2-103: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-5-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

 Compuesto de ejemplo número 2-108: Acido 1-{2-[3-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-5-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxílico,

287
297

Compuesto de ejemplo número 2-153: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)1,2,4-oxadiazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

5 Compuesto de ejemplo número 2-158: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 2-163: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)1,2,4-oxadiazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-4-il}azetidina-3-carboxílico,

10 Compuesto de ejemplo número 2-168: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxílico,

15 Compuesto de ejemplo número 2-213: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]tien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 2-218: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}azetidina-3-carboxílico,

20 Compuesto de ejemplo número 2-223: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-5,6-dihidro-4H-ciclopenta[b]furan-4-il}azetidina-3-carboxílico, y

Compuesto de ejemplo número 2-228: Acido 1-{2-[5-(4-Ciclohexilfenil)isoxazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxílico,

25 Los compuestos más preferidos son los compuestos de los Compuestos de Ejemplo Nos. 2-43, 2-48, 2-103, 2-108, 2-163, 2-168, 2-223, y 2-228.

CUADRO 3

29/2/202

	3-108	Et	H	Cl	MeO	F
	3-109	Et	H	H	F	H
	3-110	Et	H	H	F	F
	3-111	Et	H	F	F	H
5	3-112	Et	H	F	F	F
	3-113	Et	H	Cl	F	H
	3-114	Et	H	Cl	F	F
	3-115	Et	H	H	Cl	H
	3-116	Et	H	H	Cl	F
10	3-117	Et	H	F	Cl	H
	3-118	Et	H	F	Cl	F
	3-119	Et	H	Cl	Cl	H
	3-120	Et	H	Cl	Cl	F

15 En el Cuadro 3 descrito anteriormente, los compuestos preferidos (I'-1) de la presente invención incluyen

Compuesto de ejemplo número 3-1: Acido 1-({5-[5-(4-Fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 5),

20 Compuesto de ejemplo número 3-25: Acido 1-({4-Metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 12),

Compuesto de ejemplo número 3-27: Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 11),

25 Compuesto de ejemplo número 3-49: Acido 1-({4-Etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 13),

Compuesto de ejemplo número 3-50: Acido 1-[(4-Etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 17),

293
203

Compuesto de ejemplo número 3-51: Acido 1-({4-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 14),

Compuesto de ejemplo número 3-52: Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

5 (Example 20),

Compuesto de ejemplo número 3-53: Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 15),

Compuesto de ejemplo número 3-54: Acido 1-[(5-[5-[3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 16),

Compuesto de ejemplo número 3-55: Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 21),

15 Compuesto de ejemplo número 3-61: Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 10),

Compuesto de ejemplo número 3-62: Acido 1-[(5-[5-[4-(2,3-Difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 18),

Compuesto de ejemplo número 3-63: Acido 1-[(4-Etil-5-[5-[3-fluoro-4-(2-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 3-64: Acido 1-[(5-[5-[4-(2,3-Difluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

25 Compuesto de ejemplo número 3-65: Acido 1-[(5-[5-[3-Cloro-4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 3-66: Acido 1-[(5-[5-[3-Cloro-4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

29/4/2011

Compuesto de ejemplo número 3-67: Acido 1-[(5-{5-[4-(2-Clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 19),

5 Compuesto de ejemplo número 3-69: Acido 1-[(5-{5-[4-(2-Clorofenoxi)-3-fluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico,

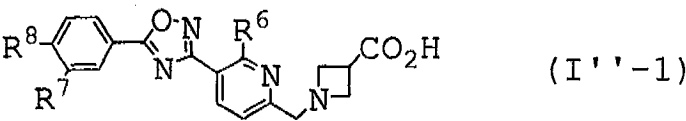
Compuesto de ejemplo número 3-73: Acido 1-({3-Metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico, y

10 Compuesto de ejemplo número 3-97: Acido 1-({3-Etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 22),

Los compuestos más preferidos son los compuestos de los Compuestos de Ejemplo Nos. 3-25, 3-27, 3-49, 3-50, 3-51, 3-52, 3-53, 3-54, 3-55, 3-61, y 3-67.

15

CUADRO 4



20

Compuesto R⁶ R⁷ R⁸
No.

25

4-1	H	H	Pr
4-2	H	H	Bu
4-3	H	H	iBu
4-4	H	Me	Pr
4-5	H	Me	Bu

29B
296

	4-35	Et	Me	Bu
	4-36	Et	Me	iBu
	4-37	Et	F	Pr
	4-38	Et	F	Bu
5	4-39	Et	F	iBu
	4-40	Et	Cl	Pr
	4-41	Et	Cl	Bu
	4-42	Et	Cl	iBu
	4-43	Et	CF ₃	Pr
10	4-44	Et	CF ₃	Bu
	4-45	Et	CF ₃	iBu

En el Cuadro 4 descrito anteriormente, los compuestos preferidos (I"-

1) de la presente invención incluyen

15 Compuesto de ejemplo número 4-6: Acido 1-({5-[5-(4-Isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 28),

 Compuesto de ejemplo número 4-9: Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 23),

20 Compuesto de ejemplo número 4-12: Acido 1-({5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 26),

 Compuesto de ejemplo número 4-21: Acido 1-({5-[5-(4-Isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico
25 (Ejemplo 27),

 Compuesto de ejemplo número 4-22: Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

 Compuesto de ejemplo número 4-23: Acido 1-({5-[5-(4-Butil-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

29A
29X

Compuesto de ejemplo número 4-24: Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 4-27: Acido 1-({5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

5 (Ejemplo 24),

Compuesto de ejemplo número 4-36: Acido 1-({6-Etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 29),

10 Compuesto de ejemplo número 4-37: Acido 1-({6-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-propilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

Compuesto de ejemplo número 4-38: Acido 1-({5-[5-(4-Butil-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico,

15 Compuesto de ejemplo número 4-39: Acido 1-({6-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 30), y

Compuesto de ejemplo número 4-42: Acido 1-({5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico (Ejemplo 25),

20 Los compuestos más preferidos son los compuestos de los Compuestos de Ejemplo Nos. 4-6, 4-9, 4-12, 4-21, 4-27, 4-36, y 4-42.

Ventajas de la Invención

Debido a que los compuestos de la presente invención ejercen excelente actividad inmunosupresora con baja toxicidad, los compuestos de la presente invención son útiles como un agente profiláctico o como un agente terapéutico (particularmente un agente terapéutico) para enfermedades relacionadas a supresión del sistema inmune en mamíferos (particularmente humanos).

29/3/2011

halógeno y un grupo metilo), y es preferiblemente un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metanosulfonilo o un grupo p-toluensulfonilo.

5 AP representa un grupo en el cual un grupo funcional indicado en la definición de A se protege mediante un grupo protector como una forma considerada adecuada en la química de síntesis orgánica, y dicho grupo protector P puede ser, por ejemplo, un grupo protector encontrado en "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. por Green, T. W. y Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999).

10 En el caso de que A sea un grupo carboxilo, dicho grupo protector P es preferiblemente un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, o similar, y particularmente preferiblemente un grupo etilo.

En el caso de que A sea un grupo fosfo, dicho grupo protector P es preferiblemente un grupo alquilo inferior tal como un grupo metilo o un grupo etilo;
15 un grupo alilo o un grupo 2,2,2-tricloroetilo, y particularmente preferiblemente un grupo alilo.

En el caso de que A sea un grupo sulfo, dicho grupo protector P es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo p-metoxifenilo o un grupo p-nitrofenilo, y particularmente más preferiblemente un grupo fenilo.

20 En el caso de que A sea un grupo 1H-tetrazol-5-ilo, dicho grupo protector P es preferiblemente un grupo trifenilmetilo, un grupo p-metoxifenildifenilmetilo o un grupo di(p-metoxifenil)fenilmetilo, y particularmente preferiblemente un grupo trifenilmetilo.

25 EtapA A1

La etapa A1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (III) al convertir un grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (II) a un grupo saliente.

302
300

Este procedimiento se efectúa al reaccionar el compuesto que tienen la fórmula general (II) con un agente halogenante o un agente sulfonilante, y preferiblemente se realiza al reaccionar con un agente halogenante en un disolvente.

- 5 El agente halogenante descrito anteriormente puede ser, por ejemplo, un trihaluro de fósforo tal como tricloruro de fósforo o tribromuro de fósforo; o una combinación de una fosfina, la cual consiste de una triarilfosfina que incluye trifenilfosfina y una trialquilfosfina inferior tal como tributilfosfina, y cualquiera de un halógeno simple molecular tal como bromo o yodo, o un
- 10 halógeno equivalente tal como tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o hexacloroacetona, y es preferiblemente una combinación de una triarilfosfina y un equivalente a halógeno, y particularmente preferiblemente una combinación de trifenilfosfina y de tetrabromuro de carbono.

- El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe
- 15 particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción, y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2- dicloroetano, o similar; o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado y particularmente preferiblemente diclorometano.

- 20 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 60°C, y preferiblemente entre 0°C y 30°C.

- El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el tipo de disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a tres
- 25 horas, y preferiblemente de 30 minutos a una hora.

Después de haberse completado la reacción, el compuesto deseado de esta reacción puede aislarse de la mezcla de reacción por tratamientos convencionales. El compuesto deseado puede obtenerse, por ejemplo, por neutralización de la mezcla de reacción, si es necesario, o filtración de la mezcla

de reacción cuando se encuentra presente material insoluble en la mezcla de reacción, extracción de la solución neutralizada o el filtrado con un disolvente orgánico inmiscible con agua tal como tolueno, lavado de la capa orgánica resultante con agua, separado de la capa orgánica que contiene el compuesto deseado, y entonces la evaporación del disolvente orgánico bajo presión reducida.

El producto deseado así obtenido puede, si es necesario, ser posteriormente aislado y purificado por tratamientos convencionales, por ejemplo, por recristalización, reprecipitación, o por procedimientos convencionales generalmente usados en el aislamiento y purificación de compuestos orgánicos (por ejemplo, cromatografía por columna de absorción usando un portador tal como gel de sílice, alúmina o Florisil que consiste de magnesio y gel de sílice; cromatografía de columna por partición usando Sephadex LH-20 (producto de Pharmacia Co., Ltd.), Amberlite XAD-11 (producto de Rohm & Hass Co., Ltd.) o Diaion HP-20 (producto de Mitsubishi Chemicals Co., Ltd.); cromatografía de intercambio iónico; o cromatografía de columna de fase normal o fase inversa usando gel de sílice o gel de sílice alquilada, y preferiblemente por cromatografía de columna usando gel de sílice).

Etapas A2

La etapa A2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (V) al sustituir un grupo saliente LG de un compuesto que tiene la fórmula general (III) con un compuesto que tiene la fórmula general (IV).

Este procedimiento se realiza en la presencia de una base en un disolvente.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una trialkilamina tal como N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, o similar; o una piridina tal como piridina, lutidina, colidina, o similar; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, carbonato

342/352

de sodio o carbonato de potasio, o similar, y es preferiblemente una trialkilamina y particularmente preferiblemente N,N-diisopropiletilamina.

5 El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado y particularmente preferiblemente diclorometano.

10 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 100°C, y preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero está generalmente entre 15 minutos a 3 horas, y preferiblemente entre 30 minutos a 2 horas.

15 Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse en la misma manera como se describió en la etapa A1.

Etapas A3

20 La etapa A3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (I) al realizar la reacción de desprotección en el sustituyente AP de un compuesto que tiene la fórmula general (V).

25 Las condiciones de la reacción de desprotección en este procedimiento son diferentes dependiendo del grupo protector empleado para la preparación del sustituyente AP, en donde el sustituyente A se mantiene bajo la condición protegida. En lo siguiente, se describen procedimientos de preparación generales, por ejemplo, para el caso de que el sustituyente A sea un grupo carboxilo y el sustituyente AP sea un grupo alquiléster inferior.

Este procedimiento se realiza en la presencia de una base en un disolvente que contiene agua.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o similar; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, 5 carbonato de sodio, carbonato de potasio, o similar; o un alcóxido de metal tal como metóxido de litio, metóxido de sodio o etóxido de sodio, y es preferiblemente un hidróxido de metal alcalino y particularmente preferiblemente hidróxido de litio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe 10 particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción, y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o dioxano; un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, o similar; agua; o una mezcla de agua y disolvente(s) descrito anteriormente, y es preferiblemente una mezcla de un éter, un alcohol y agua, y 15 particularmente preferiblemente una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 100°C, preferiblemente entre 0°C y 40°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado 20 o el disolvente empleado, pero es generalmente de 15 minutos a 3 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Más aún, aún en caso de que un sustituyente sea otro que el indicado específicamente en este procedimiento, este procedimiento puede realizarse de acuerdo con los procedimientos, por ejemplo, encontrados en 25 "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. por Green, T. W. y Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999), y similar.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse en la misma manera como se describe en la Etapa A1.

354
303
3

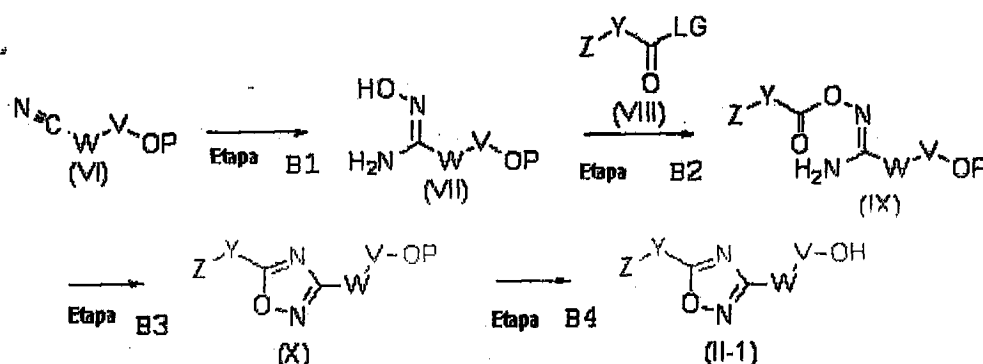
El método de preparación de un compuesto que tienen la fórmula general (II) empleado en el Método A es diferente dependiendo de la naturaleza del sustituyente X, en lo siguiente, se describe un método de preparación general, por ejemplo, para el caso en que el sustituyente X sea un anillo oxadiazol o un anillo isoxazol.

El método B es un método para la preparación de un compuesto que tienen la fórmula general (II-1), que está incluido en un compuesto que tiene la fórmula general (II), en donde el sustituyente X es un anillo oxadiazol.

10

Método B

15



En el esquema de reacción anterior, V, W, Y y Z tienen los mismos significados a aquellos indicados anteriormente.

LG tiene el mismo significado que aquél indicado anteriormente o representa un grupo hidroxilo,

P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo. Dicho grupo protector para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo protector para un grupo hidroxilo encontrado en "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. por Green, T. W. y Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999), y similar, y puede preferiblemente ser un grupo trialquilsililo, un grupo t-butildimetilsililo o grupo t-butildifenilsililo; un grupo metil éter sustituido tal como un grupo metoximetilo, grupo tetrahidropirranilo o un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo; o un grupo acilo tal como un grupo acetilo, un grupo benzoilo o un grupo pivaloilo.

305
306

Dicho grupo protector es preferiblemente un grupo trialquilsililo y particularmente preferiblemente un grupo t-butildimetilsililo.

Etapas B1

5 La etapa B1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VII) al realizar una reacción de adición de hidroxilamina en un compuesto que tiene la fórmula general (VI).

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (VI) con hidroxilamina o un equivalente de
10 hidroxilamina en un disolvente.

El equivalente de hidroxilamina puede ser una solución de una hidroxilamina tal como una solución acuosa de hidroxilamina, una solución mezclada de una hidroxilamina y metanol, una solución mezclada de hidroxilamina y etanol, o similar; o una combinación de una sal de hidroxilamina, tal como
15 clorhidrato de hidroxilamina, fosfato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, o similar, y una trialquilamina inferior, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o tributilamina, o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o similar, y es preferiblemente una solución de hidroxilamina y particularmente
20 preferiblemente una solución acuosa de hidroxilamina.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2- dicloroetano, o similar; o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-
25 dimetoxietano, o similar, o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, t-butanol, o similar, y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 80°C, preferiblemente entre 30°C y 60°C.

20/08/30

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

- 5 Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa B2

- 10 La etapa B2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (IX) al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (VII) con un compuesto que tiene la fórmula general (VIII).

- En lo siguiente, se describen los métodos de preparación para los casos que (1) el sustituyente LG en un compuesto que tiene la fórmula general
15 (VIII) es un grupo hidroxilo, y (2) el sustituyente LG en un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) es un grupo diferente que un grupo hidroxilo.

(1) El caso en el que sustituyente LG es un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) es un grupo hidroxilo.

- Este procedimiento se efectúa al reaccionar un compuesto que tiene
20 la fórmula general (VII) con un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) en la presencia de un agente de condensación en un disolvente.

- El agente de condensación empleado en la reacción y anterior puede ser, por ejemplo, una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl), o
25 similar; o un O-benzotriazol tal como BOP [benzotriazol-1-
 iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato], HATU [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-
 N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato], HBTU [O-benzotriazol-1-il- N,N,N',N'-
 tetrametiluronio hexafluorofosfato], y similar, y es preferiblemente una carbodiimida y particularmente preferiblemente N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

1307

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar; o un benceno tal como benceno, tolueno o xileno, y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado y particularmente preferiblemente diclorometano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -20°C y 40°C , preferiblemente entre 0°C y 30°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

(2) El caso en el que el sustituyente LG en un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) es un grupo diferente que un grupo hidroxilo.

Este procedimiento se efectúa al reaccionar un compuesto que tienen la fórmula general (VII) con un compuesto que tiene la fórmula general (VIII) en la presencia de una base o un disolvente inerte.

El sustituyente LG es preferiblemente un átomo de cloro.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una trialquilamina tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, o similar; o una piridina tal como piridina, lutidina, colidina, o similar, y es preferiblemente una trialquilamina y particularmente preferiblemente N,N-diisopropiletilamina.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción

3/10/30

y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar; un benceno tal como benceno, tolueno o xileno, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado y particularmente preferiblemente diclorometano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -20°C y 40°C , preferiblemente entre 0°C y 30°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

15

Etapas B3

La etapa B3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (X) de un compuesto que tiene la fórmula general (IX).

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (IX) con una base en un disolvente.

La base empleada en la reacción anterior puede ser un fluoruro de tetra alquilamonio inferior tal como fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de benciltrimetilamonio, fluoruro de benciltriethylamonio, o similar; una trialkilamina inferior tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o tributilamina; una piridina tal como piridina, lutidina, colidina, o similar; o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, o similar, y es preferiblemente un fluoruro de tetraalquilamonio inferior y particularmente preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio.

357/30

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o similar, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 80°C, preferiblemente entre 30°C y 60°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa B4

La etapa B4 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (II-1) al remover el grupo protector de del grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (X).

El método para remover el grupo protector de es diferente dependiendo de la naturaleza del grupo protector empleado, pero generalmente se realiza de acuerdo con el método de desprotección para un grupo hidroxilo descrito en "Protective Groups in Organic Synthesis third edition" (ed. por Green, T. W. y Wuts, P. G. M., John Wiley and Sons, Inc., 1999), y similar.

En lo siguiente, se describe un método de preparación general para el caso en que el grupo protector sea un grupo trialkilsililo. Este procedimiento se

30/3/0

efectúa mediante la reacción de un compuesto que tiene la fórmula general (X) con un equivalente de anión de fluoro en un disolvente.

El equivalente de anión de fluoro empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, fluoruro de tetralquilamonio tal como fluoruro de tetrabutilamonio o fluoruro de benciltrimetilamonio; un complejo ácido de fluoruro-amina tal como complejo ácido de fluoruro-trietilamina o complejo ácido de fluoruro-piridina, y es preferiblemente un - fluoruro de tetralquilamonio y particularmente preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o similar, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

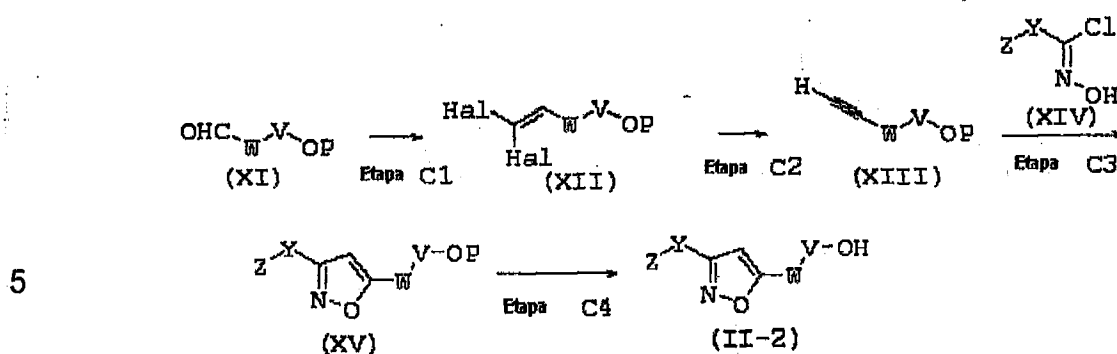
La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 80°C, preferiblemente entre 30°C y 60°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

El Método C es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (II-2), que se incluye en un compuesto que tiene la fórmula general (II), en donde el sustituyente X es un anillo isoxazol.

Método C

310
311

En el esquema de reacción anterior, V, P, W, Y y Z tienen los mismos significados que aquellos indicados anteriormente.

Hal representa un átomo de halógeno.

Etapa C1

La etapa C1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XII) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XI) en un grupo dihalovinilo.

Este procedimiento se efectúa al reaccionar el compuesto que tiene la fórmula general (XI) con un agente gema-dihalometilante en un disolvente.

El agente gema-dihalometilante empleado en este procedimiento puede ser una combinación de una fosfina, que consiste de una triarilfosfina que incluye trifenilfosfina y una trialquilfosfina inferior tal como tributilfosfina, y un tetrahaluro de carbono, tal como tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o tetrayoduro de carbono; o una combinación de un dialquil(trihalogenadometil)fosfonato inferior, tal como un dietil (triclorometil)fosfonato, dietil (tribromometil)fosfonato, dimetil (triclorometil)fosfonato o dimetil (tribromometil)fosfonato, y un alquilitio, tal como un metilitio, n-butilitio, s-butilitio o t-butilitio, y es preferiblemente una combinación de una triarilfosfina y un tetrahaluro de carbono y particularmente preferiblemente una combinación de trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono.

31/312

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 60°C , preferiblemente entre 0°C y 30°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapas C2

La etapa C2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XIII) al convertir un grupo dihalovinilo de un compuesto que tiene la fórmula general (II) a un grupo etinilo.

Este procedimiento se efectúa al reaccionar el compuesto (XII) con un alquilmetal en un disolvente.

El alquilmetal empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un alquilaluminio tal como metilaluminio, n-butilaluminio, s-butilaluminio o t-butilaluminio; o un alquilsodio tal como un metilsodio, butilsodio, s-butilaluminio, o similar, y es preferiblemente un alquilaluminio y particularmente preferiblemente n-butilaluminio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-

38
313

dimetoxietano, dioxano, o similar, o un benceno tal como benceno, tolueno, xileno, o similar, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está
5 generalmente entre -100°C y 0°C , preferiblemente entre -78°C y -45°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 2 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 1 hora.

10 Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa C3

15 La etapa C3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XV) al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XIII) con un compuesto que tiene la fórmula general (XIV)

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar ambos compuestos con una base en un disolvente. El método general de preparación de
20 los compuestos que tienen la fórmula general (XIV) se describe en las literaturas J. Org. Chem., 45, 3916 (1980) y Acta. Chemica, Scandinavica, 426 (1987), y estos compuestos pueden sintetizarse fácilmente a partir de compuestos bien conocidos.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo,
25 trialquilamina tal como una trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, tributilamina, o similar; o una piridina tal como piridina, lutidina, colidina, o similar, y es preferiblemente una trialquilamina y particularmente preferiblemente trietilamina.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción

383/4

y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, un éster tal como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, o similar; o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; y es preferiblemente un éster y particularmente preferiblemente acetato de etilo.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -20°C y 80°C , preferiblemente entre 0°C y -40°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 5 horas a 72 horas, y preferiblemente de 24 horas a 48 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

15

Etapa C4

La etapa C4 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (II-2) al remover el grupo protector P del grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XV).

20

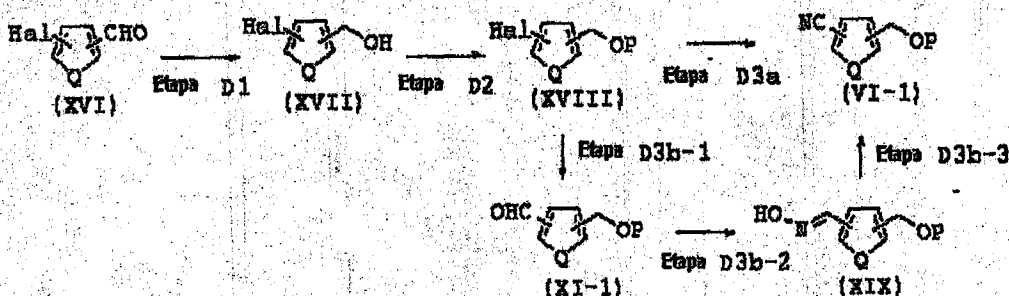
Este procedimiento puede realizarse de la misma manera como se describió en la Etapa B4 o Método B.

El método de preparación del compuesto que tiene la fórmula general (VI) usado en el Método B es diferente dependiendo de la naturaleza del sustituyente W. En lo siguiente, se describen procedimientos de preparación general, por ejemplo, como el Método D para el caso en el que el sustituyente W es un anillo tiofeno o un anillo furano y como Método E para el caso en que el sustituyente W es un grupo que tiene una estructura funcionada tal como un anillo 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno o un anillo 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano, respectivamente.

25

Método D

El Método D es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-1), que se incluyen un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en donde el sustituyente W es un anillo tiofeno o un anillo furano.



En el esquema de reacción anterior, Hal representa un átomo de halógeno como se describió anteriormente, y es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo, Q representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, y P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo como se describió anteriormente.

Etapa D1

La etapa D1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XVII) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XVI) a un grupo hidroximetilo.

Este procedimiento se efectúa al reaccionar el compuesto (XVI) con un agente reductor en un disolvente. Adicionalmente, muchos de los compuestos que tienen la fórmula general (XVI) empleados como los compuestos de inicio están comercialmente disponibles, y pueden también ser fácilmente sintetizados de acuerdo con métodos de preparación conocidos públicamente.

El agente reductor empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un hidróxido de aluminio tal como hidróxido de litio aluminio, hidróxido de sodio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio; un borohidruro tal como borohidruro

de litio, borohidruro de sodio o borano, y es preferiblemente un borohidruro y particularmente preferiblemente borohidruro de sodio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, o similar; y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente metanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C , preferiblemente entre 0°C y 30°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 2 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 1 hora.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa D2

La etapa D2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) al proteger un grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XVII) con un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo. El grupo protector empleado en esta reacción no se restringe particularmente con la condición de que no afecte adversamente la reacción en procedimientos sucesivos y adicionalmente que pueda removerse fácilmente, y es preferiblemente un trialkilsilano. El método de preparación general para el caso en que se emplea trialkilsilano como el grupo protector se describe en lo siguiente.

3/8 3/7

Este procedimiento puede realizarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVII) con un agente silante en la presencia de una base adecuada en un disolvente.

El agente silante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un cloruro de trialquilsililo tal como cloruro de trietilsililo, t-butildimetilsililo, cloruro de triisopropilsililo o t-butildifenilsililo; o un trialquilsililo trifluorometanosulfonato tal como un trietilsililo trifluorometanosulfonato, t-butildimetilsililo trifluorometanosulfonato, triisopropilsililo trifluorometanosulfonato o t-butildifenilsililo trifluorometanosulfonato, y es preferiblemente un cloruro de trialquilsililo, y particularmente preferiblemente cloruro de t-butildimetilsililo.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una trialquilamina tal y como una trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o similar; un imidazol tal como imidazol, 2-metilimidazol, o similar; o una piridina tal como piridina, lutidina, colidina, o similar, y es preferiblemente un imidazol y particularmente preferiblemente imidazol.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-diclorometano, cloroformo, o similar; o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o similar, y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C, preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

5

Etapa D3

La etapa D3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-1) al convertir un átomo de halógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) en un grupo nitrilo.

Este procedimiento puede realizarse de acuerdo con dos métodos, uno de los cuales es un método por una conversión directa de un átomo de halógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) en un grupo nitrilo (Etapa D3a) y el otro es un método por derivatización de un compuesto (XVIII) a un compuesto que tiene un grupo formilo (XI-1), seguido por conversión del grupo formilo en un grupo nitrilo a través de una reacción de oximación y una reacción de deshidratación (Etapa D3b). En lo siguiente, estos procedimientos se describen individualmente.

20

Etapa D3a

La etapa D3a es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-1) al convertir un átomo de halógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) en un grupo nitrilo.

Este procedimiento puede efectuarse a reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) con un agente de cianuración apropiado en un disolvente.

El agente de cianuración empleado en esta reacción puede ser, por ejemplo, un compuesto de cobre tal como cianuro de cobre, o una combinación de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio,

38
319

diclorobis(trifenilfosfina)paladio, o similar, y un cianuro de metal, tal como cianuro de zinc, cianuro de trimetilsililo, o cianuro de tributiltino, y es preferiblemente cianuro de cobre o una combinación de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y cianuro de zinc y particularmente preferiblemente cianuro de cobre.

- 5 El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o similar, y es preferiblemente una amida y particularmente
- 10 preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 20°C y 180°C, preferiblemente entre 100°C y 140°C.

- El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado
- 15 o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 2 horas a 12 horas, y preferiblemente de 3 horas a 10 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

20

Etapas D3b

Etapas D3b-1

- La etapa D3b-1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XI-1) al convertir un átomo de halógeno
- 25 de un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) en un grupo formilo.

Este procedimiento puede también usarse como el procedimiento de preparación general de un compuesto que tiene la fórmula general (XI) que se usa como el material de inicio en el Método C descrito en lo anterior.

3/5 320

Este procedimiento se efectúa al realizar un intercambio de halógeno-metal con un compuesto que tiene la fórmula general (XVIII) seguido por la reacción del producto resultante con un agente de formilación adecuado en un disolvente.

- 5 El agente metalante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un metal tal como litio metálico, magnesio metálico, zinc metálico, o similar; o un alquilitio tal como n-butilitio, s-butilitio, t-butilitio, o similar; y es preferiblemente un alquilitio y particularmente preferiblemente n-butilitio.

- 10 El agente formilante empleado en esta reacción puede ser una formamida tal como N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, N-formilpiperidina, o similar; un formato tal como metil formato, etil formato, propil formato, o similar, y es preferiblemente una formamida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

- 15 El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno, o similar; y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

- 20 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -100°C y 0°C, preferiblemente entre -78°C y -45°C.

- El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 2 horas, y
25 preferiblemente de 30 minutos a 1 hora.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

320
321

Etapas D3b-2

La etapa D3b-2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XIX) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XI-1) en un grupo oxima.

- 5 Este procedimiento puede efectuarse a reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XI-1) con una hidroxilamina o un equivalente de hidroxilamina en un disolvente.

El equivalente de hidroxilamina puede ser una solución de hidroxilamina tal como una solución acuosa de hidroxilamina, una solución
10 mezclada de hidroxilamina y metanol, una solución mezclada de hidroxilamina y etanol, o similar; o una combinación de una sal de hidroxilamina tal como clorhidrato de hidroxilamina, fosfato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, o similar, trialquilamina inferior, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o tributilamina, o un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato ácido de sodio,
15 carbonato ácido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o similar, y es preferiblemente una combinación de una sal de hidroxilamina y una trialquilamina inferior y particularmente preferiblemente una combinación de clorhidrato de hidroxilamina y trietilamina.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe
20 particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-diclorometano, o similar; o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado y particularmente preferiblemente diclorometano.

25 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 80°C, preferiblemente entre 20°C y 60°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado

84
32

o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa D3b-3

La etapa D3b-3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-1) al convertir un grupo oxima de un compuesto que tiene la fórmula general (XIX) a un grupo nitrilo.

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XIX) con un agente deshidratante apropiado en un disolvente.

El agente deshidratante empleado en la reacción anterior puede ser una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl), o similar; un compuesto de fósforo tal como pentaóxido de fósforo o oxiclورو de fósforo; o cloruro de tionilo o similar, y es preferiblemente una carbodiimida y particularmente preferiblemente N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano o similar, o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo aromático y particularmente preferiblemente tolueno.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 20°C y 150°C, preferiblemente entre 60°C y 110°C.

322
323

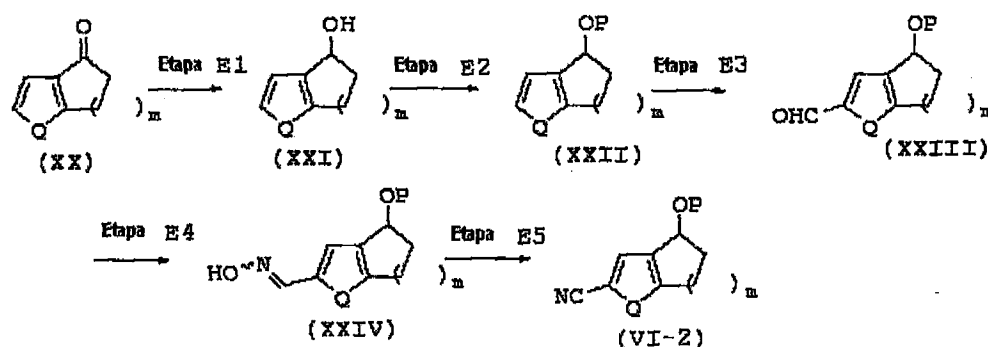
El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 2 horas a 24 horas, y preferiblemente de 6 horas a 12 horas.

5 Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Método E

10 El Método E es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-2), que se incluye en un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en donde el sustituyente W es un grupo que tiene una estructura fusionada tal como un anillo 4,5,6,7-tetrahydrobenzotiofeno o un anillo 4,5,6,7-tetrahydrobenzofurano.

15



20

En el esquema de reacción anterior, P y Q tienen los mismos significados que aquellos indicados anteriormente, y m representa un entero de 1

25 a 2.

Etapa E1

323
324

La etapa E1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tienen la fórmula general (XXI) al convertir un grupo carbonilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XX) en un grupo hidroxilo.

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XX) con un agente reductor apropiado en un disolvente. Adicionalmente, de los compuestos que tienen la fórmula general (XX) empleados como compuestos de inicio, los compuestos en donde m es 2 están disponibles comercialmente y pueden obtenerse fácilmente. Más aún, los compuestos en donde m es 1 también pueden sintetizarse de acuerdo con los métodos de preparación descritos en la literatura, J. Am. Chem. Soc., 127 (10), 3248-3249 (2005).

El agente reductor empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un hidruro de aluminio tal como un hidruro de litio aluminio, un hidruro de sodio aluminio o un hidruro de diisobutilaluminio; un borohidruro tal como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, o borano, y es preferiblemente un borohidruro y particularmente preferiblemente borohidruro de sodio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, o similar, y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente metanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C, preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 2 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 1 hora.

324
325

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

5

Etapa E2

La etapa E2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXII) al proteger un grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXI) con un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo. Dicho grupo protector empleado en esta reacción no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción en procedimientos sucesivos y que adicionalmente pueda ser removido fácilmente, y es preferiblemente un trialquilsilano. El método de preparación general para el caso en que se emplee un trialquilsilano como el grupo protector se describe en lo siguiente.

Este procedimiento puede realizarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXI) con un agente silante en la presencia de una base adecuada en un disolvente.

El agente silante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un cloruro de trialquilsililo, tal como cloruro de trietilsililo, cloruro de t-butoldimetilsililo, cloruro de triisopropilsililo o cloruro de t-butildifenilsililo; o un trialquilsililo trifluorometanosulfonato tal como trietilsililo trifluorometanosulfonato, t-butildimetilsililo trifluorometanosulfonato, triisopropilsililo trifluorometanosulfonato o t-butildifenilsililo trifluorometanosulfonato, y es preferiblemente un cloruro de trialquilsililo y particularmente preferiblemente cloruro de t-butildifenilsililo.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una trialquilamina tal como una trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o similar; un imidazol tal como imidazol, 2-metilimidazol, o similar; o una piridina tal como

378 226

piridina, lutidina, colidina, o similar y es preferiblemente un imidazol y particularmente preferiblemente imidazol.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo; o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o similar; y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 100°C , preferiblemente entre 0°C y 60°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

20

Etapas E3

La etapa E3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXIII) al introducir un grupo formilo en un compuesto que tiene la fórmula general (XXII)

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXII) con una base fuerte, seguido de la reacción del producto resultante con un agente de formilación apropiado en un disolvente.

378
327

La base fuerte empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un alquilítio tal como n-butilitio, s-butilitio o t-butilitio o una amida de metal alcalino tal como diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, o similar, y es

5 preferiblemente un alquilítio y particularmente preferiblemente n-butilitio.

El agente de formilación empleado en esta reacción puede ser una formamida tal como N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, N-formilpiperidina, o similar; un formato tal como metil formato, etil formato, propil formato, o similar y es preferiblemente una formamida y particularmente preferiblemente N,N-

10 dimetilformamida.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como tolueno,

15 xileno, o similar, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -100°C y 0°C, preferiblemente entre -78°C y 0°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente

20 dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de

25 reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapas E4

327
328

La etapa E4 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXIV) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXIII) en un grupo oxima.

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXIII) con una hidroxilamina o un equivalente de hidroxilamina en un disolvente, y puede realizarse de la misma manera como se describió en la Etapa D3b-2.

10

Etapa E5

La etapa E5 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-2) al convertir un grupo oxima de un compuesto que tiene la fórmula general (XXIV) en un grupo nitrilo.

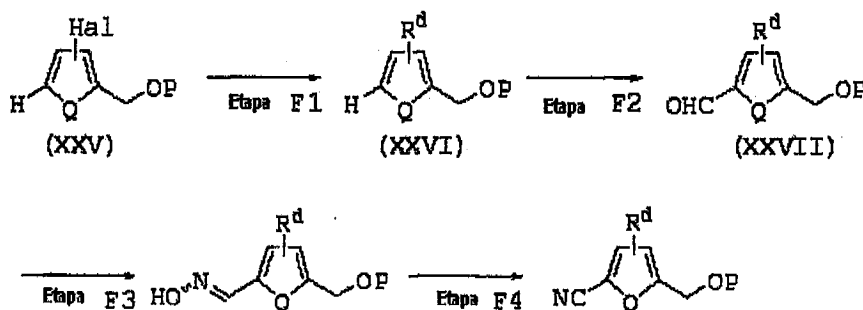
Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXIV) con un grupo deshidratante apropiado en un disolvente, y puede realizarse de la misma manera como se describió en la Etapa D3b-2.

20

Método F

El Método F es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-3) que está incluido en un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en donde el sustituyente W es un anillo tiofeno o un anillo furano y adicionalmente, estos anillos están sustituidos con un grupo alquilo como un sustituyente R.

25



328
329

En el esquema de reacción anterior, Hal representa un átomo de halógeno como se describió anteriormente; y es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo, Q representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo como se describió anteriormente, y R^d representa un grupo alquilo C₁-C₆.

10 Etapas F1

La etapa F1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXVI) al convertir un átomo de halógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XXV) en un grupo alquilo.

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXV) con un agente alquilante en un disolvente. Adicionalmente, muchos de los compuestos que tienen la fórmula general (XXV) empleados como compuestos de inicio pueden sintetizarse de acuerdo al Método D descrito en lo anterior.

El agente alquilante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una combinación de un catalizador de níquel, tal como [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel, bis(trifenilfosfina)dicloroníquel o [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloroníquel, y un reactivo de Grignard, tal como un cloruro de alquilmagnesio, un bromuro de alquilmagnesio o un yoduro de alquilmagnesio; o una combinación de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio o diclorobis(trifenilfosfina)paladio, y un ácido alquilbórico, tal como un ácido mono-alquilbórico, un éter de un ácido mono-alquilbórico, un ácido dialquilbórico o un ester de un ácido dialquilbórico, y es preferiblemente una combinación de un catalizador de níquel y un reactivo de

37/90
33

Grignard y particularmente preferiblemente una combinación de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroniquel y un bromuro de alquilmagnesio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 60°C , y preferiblemente entre -10°C y 40°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

20

Etapa F2

La etapa F2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXVII) al convertir un átomo de hidrógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XXVI) en un grupo formilo.

25

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXVI) con una base adecuada, seguido por la reacción del producto resultante con un agente de formilación en un disolvente.

La base empleada de la reacción anterior puede ser, por ejemplo, alquilitio tal como n-butilitio, sec-butilitio o t-butilitio; o una amida de metal tal como

330
331

una diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio o hexametildisilazida de potasio, y es preferiblemente un alquil-litio y particularmente preferiblemente n-butil-litio.

El agente de formilación empleado en esta reacción puede ser una formamida tal como N,N-dimetilformamida, 1-formilpirrolidina o 1-formilpiperidina; o una isocianida tal como t-butil isocianida, 1,1,3,3-tetrametilbutil isocianida, o similar, y es preferiblemente una formamida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -78°C y temperatura ambiente, y preferiblemente entre -78°C y 0°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

25

Etapas F3

La etapa F3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXVIII) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXVII) en un grupo oxima.

37/32

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXVII) con una hidroxilamina o un equivalente de hidroxilamina en un disolvente.

El equivalente de hidroxilamina puede ser una solución de hidroxilamina tal como una solución acuosa de hidroxilamina, una solución mezclada de hidroxilamina y metanol, una solución mezclada de hidroxilamina y etanol, o similar; o una combinación de una sal de hidroxilamina, tal como clorhidrato de hidroxilamina, fosfato de hidroxilamina, sulfato de hidroxilamina, o similar, y una trialkilamina inferior, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina o tributilamina, o carbonato de metal alcalino, tal como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o similar, y es preferiblemente una combinación de una sal de hidroxilamina y un trialkilamina inferior y particularmente preferiblemente una combinación de clorhidrato de hidroxilamina y trietilamina.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-diclorometano, o similar; o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, o similar; o un alcohol tal como metanol, etanol, o isopropanol, y es preferiblemente un hidrocarburo halogenado y particularmente preferiblemente diclorometano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 80°C, y preferiblemente entre 20°C y 60°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

3752
303

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

5 Etapa F4

La etapa F4 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-3) al convertir un grupo oxima de un compuesto que tiene la fórmula general (XXVIII) en un grupo nitrilo.

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto
10 que tiene la fórmula general (XXVIII) con un agente deshidratante apropiado en un disolvente.

El agente deshidratante empleado en la reacción anterior puede ser una carbodiimida tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCl), o
15 similar; un compuesto de fósforo tal como pentóxido de di fósforo o oxiclورو de fósforo; o cloruro de tionilo, o similar, y es preferiblemente una carbodiimida y particularmente preferiblemente N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción
20 y puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o similar; o un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo aromático y particularmente preferiblemente tolueno.

25 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 20°C y 150°C, y preferiblemente entre 60°C y 110°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado

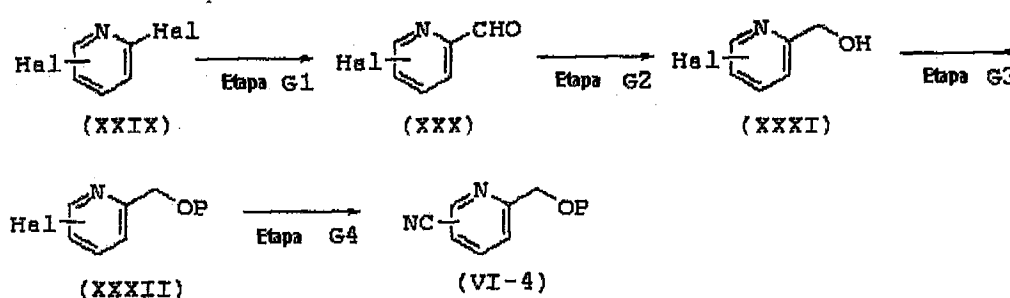
373
33A

o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 2 horas a 24 horas, y preferiblemente de 6 horas a 12 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Método G

El Método G es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-4), que se incluye en un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en donde el sustituyente W es un anillo piridina.



En el esquema de reacción anterior, Hal representa un átomo de halógeno como se describió anteriormente, y es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo, y P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo como se describió anteriormente.

Etapa G1

La etapa G1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXX) al convertir un átomo de halógeno en la posición 2- de un compuesto que tiene la fórmula general (XXIX) en un grupo formilo.

Este procedimiento se efectúa al realizar el intercambio halógeno-metal en un compuesto que tiene la fórmula general (XXIX), seguido por la

3346
335

reacción del producto resultante con un agente de formilación adecuado en un disolvente.

El agente metalante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un metal tal como litio metálico, magnesio metálico, zinc metálico, o similar; o un alquil litio tal como un n-butilitio, s-butilitio, t-butilitio, o similar, y es preferiblemente un alquil litio y particularmente preferiblemente n-butilitio.

El agente de formilación empleado en esta reacción puede ser una formamida tal como N,N-dimetilformamida, N-metilformanilida, N-formilpiperidina, o similar; o un formato tal como metil formato, etil formato, propil formato, o similar, y es preferiblemente una formamida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno, o similar, y es preferiblemente un hidrocarburo aromático y particularmente preferiblemente tolueno.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -100°C y 0°C , y preferiblemente entre -78°C y -45°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 5 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapas G2

335
336

La etapa G2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXI) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXX) en un grupo hidroximetilo.

- Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto
- 5 que tiene la fórmula general (XXX) con un agente reductor en un disolvente.

El agente reductor empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un hidruro de aluminio tal como hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio aluminio o hidruro de diisobutilaluminio; un borohidruro tal como borohidruro de litio, borohidruro de sodio o borano, y es preferiblemente un borohidruro y

10 particularmente preferiblemente borohidruro de sodio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un alcohol tal como metanol, etanol,

15 isopropanol, o similar, y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente metanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C, y preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente

20 dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 2 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 1 hora.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de

25 reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapas G3

La etapa G3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXII) al proteger un grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXI) con un grupo protector

apropiado para un grupo hidroxilo. El grupo protector empleado en esta reacción no se restringe particularmente con la condición de que no afecte adversamente la reacción en procedimientos sucesivos y adicionalmente puede ser fácilmente removido, y es preferiblemente un trialquilsilano. El método de preparación general
5 para el caso en que se emplee un trialquilsilano como el grupo protector se describe lo siguiente.

Este procedimiento puede realizarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXI) con un agente silante en la presencia de una base adecuada en un disolvente.

10 El agente silante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un cloruro de trialquilsililo tal como un cloruro de trietilsililo, cloruro de t-butildimetilsililo, cloruro de triisopropilsililo o t-butildifenilsililo; o un trialquilsilil trifluorometanosulfonato tal como trietilsilil trifluorometanosulfonato, t-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato, triisopropilsilil trifluorometanosulfonato o t-butoldifenilsilil trifluorometanosulfonato, y es preferiblemente un cloruro de trialquilsililo y
15 particularmente preferiblemente cloruro de t-butildimetilsililo.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una trialquilamina tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o similar; un imidazol tal como imidazol o 2-metilimidazol; o una piridina tal como piridina, lutidina, colidina, o similar, y es preferiblemente un imidazol y particularmente
20 preferiblemente imidazol.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-
25 dimetoxietano, dioxano, o similar; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo; o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o similar; y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

37A9
30

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C , y preferiblemente entre 0°C y 30°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado
5 o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

10

Etapas G4

La etapa G4 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-4) al convertir un átomo de alógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXII) en un grupo nitrilo.

15 Este procedimiento se efectúa al reaccionar un compuesto que tienen la fórmula general (XXXII) con un agente de cianuración en un disolvente.

El agente de cianuración empleado en esta reacción puede ser, por ejemplo, un compuesto de cobre tal como cianuro de cobre, o una combinación de un catalizador de paladio, tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, o
20 similar, y un cianuro de metal, tal como cianuro de zinc, cianuro de trimetilsililo, o cianuro de tributiltino, y es preferiblemente una combinación de catalizador de paladio y cianuro de zinc y particularmente preferiblemente una combinación de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y cianuro de zinc.

25 El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o una amida tal como N,N-dimetilformamida,

338P
339

N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona, o similar; y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-metil-2-pirrolidona.

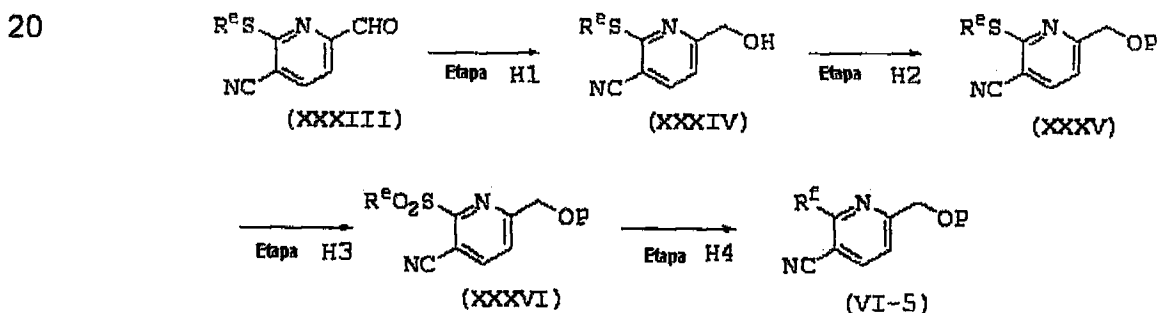
La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 20°C y 180°C, y preferiblemente entre 80°C y 120°C.

5 El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Método H

El Método H es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-5), que se incluye en un compuesto que tiene la fórmula general (VI), en donde el sustituyente W es un anillo piridina y adicionalmente, el anillo está sustituido con un grupo alquilo como un sustituyente.



25

En el esquema de reacción anterior, R^e y R^f son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C_1-C_6 , y es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, y P representa un grupo protector para un grupo hidroxilo como se describió anteriormente.

379
340

Etapas H1

La etapa H1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIV) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII) en un grupo hidroximetilo. Adicionalmente, como el compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII) empleado como los compuestos de inicio, se puede usar 6-formil-2-(metilsulfanil)nicotinonitrilo, o similar, disponible comercialmente (Maybridge Chemicals Ltd.).

Este procedimiento puede efectuarse al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIII) con un agente reductor en un disolvente.

El agente reductor empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, hidruro de aluminio tal como un hidruro de litio aluminio, hidruro de sodio aluminio, o hidruro de diisobutilaluminio; un borohidruro tal como borohidruro de litio, borohidruro de sodio o borano, y es preferiblemente un borohidruro y particularmente preferiblemente borohidruro de sodio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, o similar, y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente metanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C, y preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 2 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 1 hora.

348
341

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

5 Etapa H2

La etapa H2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXV) al proteger un grupo hidroxilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIV) con un grupo protector apropiado para un grupo hidroxilo. El grupo protector empleado en esta reacción no se restringe particularmente con la condición de que no afecte adversamente la reacción en procedimientos sucesivos y que adicionalmente pueda ser fácilmente removido, y es preferiblemente un trialquilsilano. El método de preparación general para el caso en que se emplea un trialquilsilano como el grupo protector se describe lo siguiente.

15 Este procedimiento puede realizarse al reaccionar un compuesto que tienen la fórmula general (XXXIV) con un agente silante en la presencia de una base adecuada en un disolvente.

El agente silante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un cloruro de trialkilsililo tal como cloruro de trietilsililo, cloruro de t-butildimetilsililo, cloruro de triisopropilsililo o cloruro de t-butildifenilsililo; o un trialquilsililo trifluorometanosulfonato tal como trietilsililo trifluorometanosulfonato, t-butildimetilsililo trifluorometanosulfonato, triisopropilsililo trifluorometanosulfonato o t-butildifenilsililo trifluorometanosulfonato, y es preferiblemente un cloruro de trialquilsililo y particularmente preferiblemente cloruro de triisopropilsililo.

25 La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, una trialquilamina tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, o similar; un imidazol tal como un imidazol, 2-metilimidazol, o similar, o una piridina tal como una piridina, lutidina, colidina, o similar; y es preferiblemente un imidazol y particularmente preferiblemente imidazol.

341
342

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; un hidrocarburo halogenado tal como un diclorometano, 1,2-dicloroetano o cloroformo; o una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetiacetamida, o similar; y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C, y preferiblemente entre 0°C y 30°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa H3

La etapa H3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVI) al oxidar un grupo alquiltio de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXV).

Este procedimiento se efectúa al reaccionar un compuesto que tienen la fórmula general (XXXV) con un agente oxidante apropiado en un disolvente.

El agente oxidante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, perácido tal como ácido peracético, ácido perbenzoico, o ácido m-cloroperbenzoico; un permanganato tal como permanganato de sodio o permanganato de potasio, y es preferiblemente un perácido y particularmente preferiblemente ácido m-cloroperbenzoico.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, o similar; o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, o similar, y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -23°C y 50°C , y preferiblemente entre 0°C y 30°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 3 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapas H4

La etapa H4 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VI-5) al convertir un grupo alquilsulfona de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVI) en un grupo alquilo.

Este procedimiento se realiza al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVI) con un agente alquilante en un disolvente.

El agente alquilante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un reactivo de Grignard tal como un cloruro de alquilmagnesio, un bromuro de alquilmagnesio o un yoduro de alquilmagnesio; o un alquilítio tal como metilítio, etilítio o isopropilítio, y es preferiblemente un reactivo de Grignard.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-

34B
24A

dimetoxietano, dioxano o similar; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno o xileno, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente dietil éter.

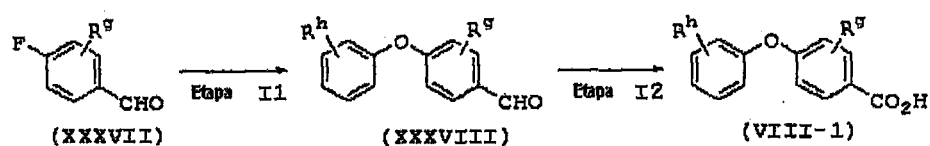
La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -100°C y 0°C , y preferiblemente entre -78°C y -23°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 1 hora a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Método I

El Método I es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VIII-1), que está incluido en un compuesto que tiene la fórmula general (VIII), en donde el sustituyente Z es un grupo fenoxi que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s) y adicionalmente, el sustituyente Y es un anillo benceno que puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s), y el LG es un grupo hidroxilo.



En el esquema de reacción anterior, R^g y R^h son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo seleccionado del grupo Sustituyente A descrito anteriormente.

344
345

Etapla I1

La etapa I1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVIII) al sustituir un átomo de cloro de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVII) con un grupo fenoxi, que
5 puede estar opcionalmente sustituido con sustituyente(s).

Este procedimiento se realiza al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVII) con diversos fenoles en la presencia de una base adecuada en un disolvente.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un
10 carbonato de metal alcalino tal como carbonato de litio, carbonato de sodio o carbonato de potasio; o un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio, y es preferiblemente un carbonato de metal alcalino y particularmente preferiblemente carbonato de potasio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe
15 particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, o similar; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

20 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 140°C, y preferiblemente entre 60°C y 100°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 1 hora a 24 horas, y
25 preferiblemente de 3 horas a 12 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

348
346

Etapla I2

La etapa I2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VIII-1) al oxidar un grupo formilo de un compuesto que tienen la fórmula general (XXXVIII).

- 5 Este procedimiento se efectúa al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXVIII) con un grupo oxidante apropiado en un disolvente.

El agente oxidante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un hipoclorito tal como hipoclorito de sodio o hipoclorito de potasio; un clorito tal como clorito de sodio o clorito de potasio; o un permanganato tal como permanganato de sodio o permanganato de potasio, y es preferiblemente un clorito y particularmente preferiblemente clorito de sodio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, una combinación de agua y un alcohol terciario tal como alcohol t-butanol o t-amílico; o una combinación de agua y un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, o similar, y es preferiblemente una combinación de agua y un alcohol terciario y particularmente preferiblemente una combinación de agua y t-butanol.

- 20 La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 60°C, y preferiblemente entre 0°C y 40°C.

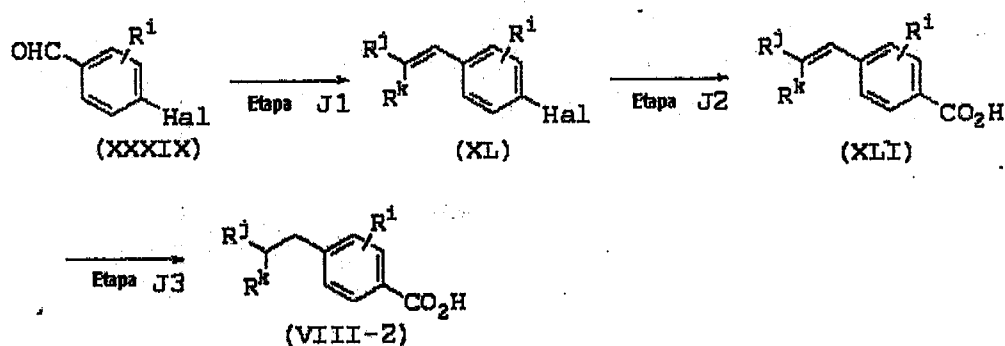
El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 30 minutos a 24 horas, y preferiblemente de 1 hora a 4 horas.

- 25 Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Método J

3A
3A7

El Método J es un método para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VIII-2), está incluido en un compuesto que tiene la fórmula general (VIII), en donde el sustituyente Z es un grupo alquilo que puede ser opcionalmente ramificado y adicionalmente, el sustituyente Y es un anillo benceno que puede opcionalmente estar sustituido con sustituyente(s) y el LG es un grupo hidroxilo.



seleccionado del grupo Sustituyente A descrito anteriormente, Hal representa un átomo de halógeno como se describió anteriormente, y es preferiblemente un átomo de bromo o un átomo de yodo, y R^j y R^k son iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo C_1 - C_6 que puede estar opcionalmente sustituido con grupo(s) seleccionado del grupo Sustituyente A descrito anteriormente.

Etapa J1

La etapa J1 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XL) al convertir un grupo formilo de un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIX) en un grupo alqueno.

Este procedimiento se realiza al reaccionar un compuesto que tiene la fórmula general (XXXIX) con diversas sales de alquiltrifenilfosfonio en la presencia de una base adecuada en un disolvente.

La base empleada en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un alcóxido tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio o t-butoxido de potasio; un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; o un alquil litio tal como n-butilitio, s-butilitio o t-butilitio, y es

247
348

preferiblemente un alcóxido y particularmente preferiblemente t-butoxido de potasio.

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, o similar; o un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar, y es preferiblemente una amida y particularmente preferiblemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -45°C y 100°C, y preferiblemente entre 0°C y 40°C.

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapa J2

La etapa J2 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (XLI) al convertir un átomo de halógeno de un compuesto que tiene la fórmula general (XL) en un compuesto carboxilo.

Este procedimiento se efectúa al realizar un intercambio halógeno-metal en un compuesto que tiene la fórmula general (XL), seguido de la reacción del producto resultante con dióxido de carbono en un disolvente.

El agente metalante empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un metal tal como litio metálico, magnesio metálico, zinc metálico, o similar; o un alquil litio tal como un n-butilitio, s-butilitio, t-butilitio, o similar; y es preferiblemente un alquil litio y particularmente preferiblemente n-butilitio.

348
349

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, xileno, o similar, y es preferiblemente un éter y particularmente preferiblemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre -100°C y 0°C , y preferiblemente entre -78°C y -23°C .

El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

Etapas J3

La etapa J3 es un procedimiento para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula general (VIII-2) al reducir una porción de doble enlace de un compuesto que tienen la fórmula general (XLI).

Este procedimiento se realiza al reaccionar un compuesto que tienen la fórmula general (XLI) con hidrógeno en la presencia de un catalizador de metal de transición apropiado en un disolvente.

El catalizador de metal de transición empleado en la reacción anterior puede ser, por ejemplo, un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbono, óxido de platino o níquel Raney; un catalizador homogéneo tal como clorotris(trifenilfosfina)rodio o tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y es preferiblemente un catalizador heterogéneo y particularmente preferiblemente paladio sobre carbono.

249
350

El disolvente empleado en la reacción anterior no se restringe particularmente con la condición de que no tenga un efecto adverso en la reacción y puede ser, por ejemplo, un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol; un éter tal como dietil éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, o similar; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno, y es preferiblemente un alcohol y particularmente preferiblemente etanol.

La temperatura de reacción empleada en la reacción anterior está generalmente entre 0°C y 80°C, y preferiblemente entre 20°C y 40°C.

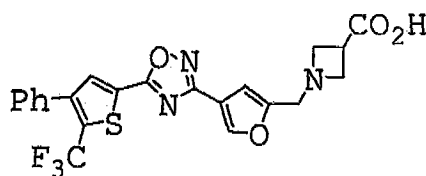
El tiempo de reacción empleado en la reacción anterior es diferente dependiendo de la temperatura de reacción, el material de inicio, el reactivo usado o el disolvente empleado, pero es generalmente entre 15 minutos a 4 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 2 horas.

Después de que la reacción se ha completado, el compuesto deseado de esta reacción puede, si es necesario, aislarse de la mezcla de reacción y purificarse de la misma manera como se describió en la Etapa A1.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Acido 1-[(4-{5-[4-Fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-furil)metil]azetidina-3-carboxílico



(1a) [(4-Bromo-2-furil)metoxi] (t-butil)dimetilsilano

A una solución de 4-bromo-2-furaldehído (5.0 g, 29 mmoles) en metanol (40 ml) se añadió borohidruro de sodio (1.1 g, 29 mmoles) a 0°C con

3874
35

agitación, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después de evaporar la mezcla de reacción in vacuo, el residuo obtenido se diluyó con éter, se vertió en agua y se extrajo con éter. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadieron sucesivamente imidazol (3.9 g, 57 mmoles) y t-butildimetilclorosilano (4.7 g, 31 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 4 horas. Después de la agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) para calentar la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:97) como el eluyente para obtener el compuesto del título (7.4 g) con un rendimiento de 89 % como un producto oleoso incoloro.

$^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 4.60 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.36 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1230, 1257, 1464, 1473 cm^{-1} .

Espectro de masa (EI^+) m/z : 290 (M^+).

(1b) 5-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-furaldehído

A una solución de [(4-bromo-2-furil)metoxi](t-butil)dimetilsilano (7.3 g, 25 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 1 (1a) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió le lentamente gota a gota n-butilitio (una solución 1.6 M en hexano, 17 ml, 28 mmoles) a -78°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 5 minutos. Subsecuentemente, a la mezcla de reacción se añadió posteriormente N,N-dimetilformamida (3.8 ml, 50 mmoles) a la misma temperatura con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 45 minutos. Después de la agitación, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a la mezcla de reacción

287
352

para calentar la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así
5 obtenido se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:49 a 1:19) como el eluyente para obtener el compuesto del título (3.3 g) con un rendimiento de 55 % como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H),
10 4.65 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1083, 1139, 1258, 1473, 1544, 1693 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB $^+$) m/z : 241 ((M+H) $^+$).

15 (1c) 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-furonitrilo

A una solución de 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-furaldehído (3.2 g, 13 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 1 (1b) en diclorometano (40 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de hidroxilamina (1.0 g, 15 mmoles) y trietilamina (3.7 ml, 27 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a
20 temperatura ambiente por 2 horas. Después de la agitación, la mezcla de reacción se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenida en tolueno (40 ml) se añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (3.1 g, 15 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 90°C por 16 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió hexano (40 ml) a la mezcla de
25 reacción, y se removieron los materiales insolubles por filtración con Celite. El filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:97) como el eluyente para

57
353

obtener el compuesto del título (1.8 g) con un rendimiento de 57 % como un producto oleoso incoloro

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.64 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 7.88 (s, 1H).

5 Espectro IR (película líquida): 1087, 1142, 1258, 1464, 1473, 1540, 2238 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 238(($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

(1d) 5-({[t-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-N'-hidroxifuran-3-

10 carboximidamida

A una solución de 5-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-furonitrilo (1.8 g, 7.6 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 1 (1c) en etanol (10 ml) se le añadió una solución acuosa de hidroxilamina al (1.0 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C por 1 hora. Después de la evaporación in vacuo de la mezcla de reacción, el residuo obtenido se diluyó con éter, se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.0 g) con un rendimiento de 97 % como un sólido cristalino blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.09 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 4.62 (s, 2H), 4.69 (brs, 2H), 6.44 (s, 1H), 7.30 (br, 1H), 7.64 (s, 1H).

25 Espectro IR (KBr): 1059, 1594, 1613, 1671, 3203, 3376, 3498 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 271 (($\text{M}+\text{H}$) $^+$), 309 (($\text{M}+\text{K}$) $^+$).

87
34

(1e) (4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-

furil)metanol

A una solución de 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N'-hidroxifuran-3-carboximidamida (0.14 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 1 (1d) y
5 cloruro de 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carbonilo (0.17 g, 0.60 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0.17 ml, 1.0 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después del agitación, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (1.0 ml) a la mezcla de reacción para calentar la reacción, y la mezcla resultante
10 se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenida en tetrahidrofurano (1.0 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 0.75 ml, 0.75 mmoles)
15 con agitación, y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60°C por 3 horas. Después de la agitación, la mezcla de reacción fue vertida en agua (20 ml) para calentar la reacción y se extrajo con éter. El extracto fue lavado con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar
20 del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.20 g) con un rendimiento de 10 % como un sólido cristalino blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.69 (s, 2H), 6.83 (s, 1H),
25 7.47 (s, 5H), 7.88 (s, 1H), 8.12 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1143, 1179, 1416, 1581, 1605, 1629, 3326 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB $^+$) m/z: 393 ((M+H) $^+$).

379
35

(1f) 1-[4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-furil)metil]azetidina-3-carboxilato de etilo

A una solución de (4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-furil)metanol (0.20 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 1 (1e), tetrabromuro de carbono (0.20 g, 0.60 mmoles), y trifenilfosfina (0.16 g, 0.60 mmoles) en diclorometano (1.0 ml) se agitó a 0°C por 1 hora. Subsiguientemente, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 3-azetidina-3-carboxilato de etilo (0.12 g, 0.75 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.26 ml, 1.5 mmoles) a la misma temperatura con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de la agitación, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (1.0 ml) a la mezcla de reacción para calentar la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1 a 2:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.21 g) con un rendimiento de 84 % como un sólido cristalino de color blanco.

20 Espectro ^1H RMN (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 3.35 (quinteto, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.41 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.66 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 6.72 (s, 1H), 7.46 (s, 5H), 7.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1125, 1178, 1203, 1216, 1581, 1606, 1624, 1727 cm^{-1} .

25 Espectro de masa (FAB^+) m/z : 504 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

27
356

(1g) Acido 1-[(4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-furil)metil]azetidina-3-carboxílico

- A una solución de 1-[(4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-furil)metil]azetidina-3-carboxilato de etilo (0.20 g, 0.40 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 1 (1f) en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (0.50 ml), metanol (0.50 ml) y agua (0.50 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (37 mg, 0.88 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de la agitación, se añadió ácido acético (48 μ l, 0.88 mmoles) a la mezcla de reacción para calentar la reacción.
- Subsiguientemente, a la mezcla resultante se le añadió una solución de ácido oxálico (18 mg, 0.20 mmoles) en metanol (0.5 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. El sólido blanco precipitado fue recolectado por filtración usando un embudo Kiriama, se lavó con una mezcla de disolventes de agua y metanol (3:7), y se secó in vacuo para obtener el compuesto del título (82 mg) con un rendimiento de 39 % como un sólido cristalino blanco.

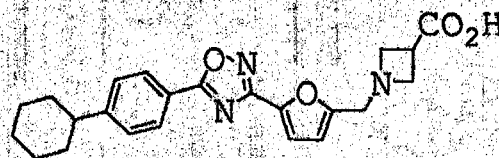
Espectro ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 3.35 (quinteto, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.93 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J=9.3$ Hz), 4.19 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 5H), 8.03 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1135, 1177, 1379, 1410, 1594, 1626, 3421 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 476 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 2

Acido 1-[(5-{5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-furil)metil]azetidina-3-carboxílico



375
5

(2a) 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-furonitrilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir una reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1c) usando 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-furaldehído (9.1 g, 38 mmoles) [literatura de referencia: Tetrahedron, vol. 50 (23), 6767 (1994)], clorhidrato de hidroxilamina (2.9 g, 42 mmoles), trietilamina (11 ml, 76 mmoles) y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (8.6 g, 42 mmoles). Subsecuentemente el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (7.5 g) con un rendimiento de 84 % como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 4.67 (s, 2H), 6.36 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=3.4$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1093, 1122, 1258, 1464, 1473, 1524, 2120, 2233 cm^{-1} .

Espectro de masa (EI^+) m/z : 238 (M^+).

(2b) 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-N'-hidroxifuran-2-carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1d) usando 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-2-furonitrilo (7.5 g, 32 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 2 (2a) y una solución acuosa de hidroxilamina al 40 % (4.0 ml). Subsiguentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (8.1 g) con un rendimiento de 95 % como un sólido cristalino blanco.

3/10/8

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.09 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.66 (s, 2H), 4.99 (brs, 2H), 6.28 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 8.76 (br, 1H).

Espectro IR (KBr): 1255, 1613, 1669, 3243, 3367, 3474 cm^{-1}

5 Espectro de masa (EI^+) m/z : 270 (M^+).

(2c) {5-[5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metanol

Una solución de 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N'-hidroxifuran-2-carboximidamida (0.19 g, 0.70 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 2 (2b), ácido 10 4-ciclohexilbenzoico (0.16 g, 0.77 mmoles), y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.17 g, 0.84 mmoles) en diclorometano (1.5 ml) y se agitó por 1 hora. Después de la agitación, la mezcla de reacción fue diluida con éter, y los materiales insolubles fueron removidos por filtración con Celite, y entonces el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en 15 tetrahidrofurano (1.0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 1.1 ml, 1.1 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C por 1 hora. Después de la agitación, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) para calentar la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de 20 magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.18 g) con un rendimiento de 81 % como un sólido cristalino de color blanco.

25 Espectro $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.51 (m, 5H), 1.75-1.81 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 1H), 4.74 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 6.50 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.38 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=7.8$ Hz).

339

Espectro IR (KBr): 1157, 1216, 1344, 1406, 1561, 1584, 1613, 3369 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 325 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

5 (2d) 1-({5-[5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1f) usando {5-[5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metanol (0.18 g, 0.55 mmoles) que
10 se obtuvo en el Ejemplo 2 (2c), tetrabromuro de carbono (0.22 g, 0.67 mmoles), trifenilfosfina (0.18 g, 0.67 mmoles), clorhidrato de 3-azetidina-carboxilato de etilo (0.14 g, 0.83 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.30 ml, 1.7 mmoles). Subsiguientemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla
15 de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1 a 2:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.23 g) con un rendimiento de 96 % como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.24-1.32 (m, 4H), 1.37-1.51 (m, 4H), 1.78 (d, 1H, $J=12.7$ Hz), 1.84-1.94 (m, 4H), 2.56-2.63 (m, 1H), 3.34
20 (quinteto, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.44 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.73 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.37 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1374, 1561, 1614, 1736 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 436 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

(2e) Acido 1-({5-[5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxílico

A una solución de 1-({5-[5-(4-ciclohexilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-furil}metil)azetidina-3-carboxilato de etilo (0.23 g, 0.53 mmoles) que se obtuvo en

360

el Ejemplo 2 (2d) en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (0.50 ml), metanol (0.50 ml) y agua (0.50 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (50 mg, 1.2 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de la agitación, se añadió ácido acético (65 μ l, 1.2 mmoles) a la mezcla de reacción para calentar la reacción. El sólido blanco precipitado fue recolectado por filtración usando un embudo Kiriama, se lavó con una mezcla de disolventes de agua y metanol (3:7) y se secó in vacuo para obtener el compuesto del título (122 mg) con un rendimiento de 56 % como un sólido cristalino blanco.

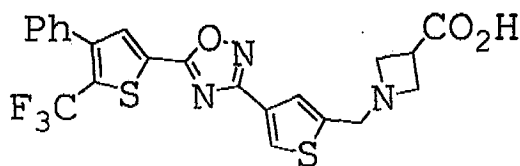
Espectro ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.30-1.40 (m, 1H), 1.43-1.57 (m, 4H), 1.79 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 1.87-1.94 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 1H), 3.36 (quinteto, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.97 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 4.05 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 4.27 (s, 2H), 6.77 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.26 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1346, 1410, 1442, 1503, 1561, 1588, 1618, 3105, 3430 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 408 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 3

Acido 1-[(4-{5-[4-Fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



(3a) 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]tiofeno-3-carbonitrilo

A una solución de [(4-bromo-2-tienil)metoxi]t-butildimetilsilano (9.0 g, 29 mmoles) [literatura de referencia : J. Med Chem., vol. 45, 5005 (2002)] en N,N-

360
361

dimetilformamida (20 ml) se añadió cianuro de cobre (4.7 g, 53 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se calentó a reflujo por 2 horas. Después de enfriamiento temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter (80 ml), y después de añadir una solución acuosa de amoníaco al 28% (50 ml), la
5 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de la agitación, la mezcla de reacción se extrajo con éter, y el extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó
10 por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:50 a 1:4) como el eluyente para obtener el compuesto del título (4.3 g) con un rendimiento de 58 % como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H),
15 4.85 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H).

Espectro IR (película delgada): 1086, 1128, 1258, 2229 cm^{-1} .

Espectro de masa (EI^+) m/z : 253 (M^+).

(3b) 5-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-n'-hidroxitiofeno-3-

20 carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1d) usando 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)tiofeno-3-carbonitrilo (4.3 g, 17 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 3 (3a) y una solución acuosa de hidroxilamina al 40 % (2.2
25 ml). Subsiguientemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:10 a 2:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título (4.7 g) con un rendimiento de 97 % como un sólido cristalino de color blanco.

362
362

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.69 (brs, 1H), 4.79 (brs, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.02 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=1.4$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1101, 1256, 1371, 1655, 3208, 3389, 3495 cm^{-1}

5 Espectro de masa (FAB^+) m/z : 287 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(3c) (4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
10 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1e) usando 5-
({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-N'-hidroxitiofeno-3-carboximidamida (0.43 g, 1.5
mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 3 (3b), cloruro de 4-fenil-5-
(trifluorometil)tiofeno-2-carbonilo (0.52 g, 1.8 mmoles), N,N-diisopropiletilamina
(0.52 ml, 3.0 mmoles), y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M (3.0
15 ml, 3.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del
título así obtenido se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice
usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:2 to 1:1) como
el eluyente para obtener el compuesto del título (0.60 g) como un sólido cristalino
de color blanco.

20 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400M Hz, CDCl_3) δ ppm: 1.95 (brs, 1H), 4.89 (s,
2H), 7.45 (s, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.07 (d, 1H, $J=1.2$ Hz).

Espectro (KBr): 1126, 1183, 1268, 1313, 1417, 1578, 1606, 3324 cm^{-1}

1

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 409 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

(3d) 1-[(4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1f) usando (4-

252
38

{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol (0.10 g, 0.25 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 3 (3c), tetrabromuro de carbono (0.17 g, 0.50 mmoles), trifenilfosfina (0.13 g, 0.50 mmoles), clorhidrato de 3-azetidina-carboxilato de etilo (62 mg, 0.38 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.11 ml, 0.63 mmoles). Subsiguientemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía de capa fina en una placa de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:3) como el disolvente revelador para obtener el compuesto del título (73 mg) con un rendimiento de 56 % como un sólido cristalino de color blanco.

10 Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 3.31-3.41 (m, 3H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.47 (s, 6H), 7.89 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=1.2$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1132, 1180, 1197, 1272, 1316, 1577, 1608, 1720 cm^{-1} .

15 Espectro de masa (FAB^+) m/z : 520 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(3e) Acido 1-[(4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilico

20 A una solución de 1-[(4-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0.13 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 3 (3d) en dioxano (2 ml) se añadió a una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0.39 ml, 0.39 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de la agitación, se añadió ácido acético (22 μl , 0.39 mmoles) a la mezcla de reacción para calentar la reacción, y la mezcla resultante se evaporó in vacuo. Al residuo así obtenido se añadió sucesivamente metanol (1 ml) y agua (1 ml) con agitación, y el sólido blanco precipitado se recolectó por filtración usando un embudo Kiriama, se lavó con una mezcla de disolventes de agua y metanol (3:7) y se secó in vacuo para

25

263
36A

obtener el compuesto del título (34 mg) con un rendimiento de 53 % como un sólido cristalino de color blanco.

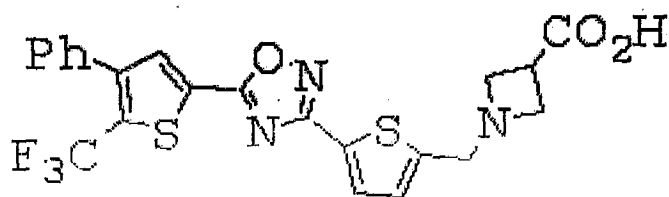
Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 3.75-3.88 (m, 1H), 4.35-4.46 (m, 2H), 4.46-4.58 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.93 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.37 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1133, 1178, 1270, 1579, 1605, 3429 cm^{-1}

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 492.(($\text{M}+\text{H}$) $^+$).

EJEMPLO 4

10 Acido 1-[(5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



15 (4a) 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]tiofeno-2-carbonitrilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar la mencionada en el Ejemplo 3 (3a) usando [(5-bromo-2-tienil)metoxi]t-butildimetilsilano (2.4 g, 7.8 mmoles) [literatura de referencia: Tetrahedron, vol. 39, 2531 (1983)] y cianuro de cobre (1.3 g, 14 mmoles). Subsiguientemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:50 a 1:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.1 g) con un rendimiento de 56 % como un sólido cristalino blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.88 (d, 2H, $J=1.2$ Hz), 6.70 (dt, 1H, $J=3.9$ Hz, 1.2 Hz), 7.46 (d, 1H, $J=3.9$ Hz).

Espectro IR (película delgada): 1096, 1258, 1377, 1464, 1472, 2219 cm^{-1} .

364
365

Espectro de masa (EI^+) m/z : 253 (M^+).

(4b) 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-N'-hidroxitiofeno-2-carboximidamida

5 El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1d) usando 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)tiofeno-2-carbonitrilo (1.3 g, 5.0 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 4 (4a) y una solución acuosa de hidroxilamina al 40 % (0.7 ml). Subsiguientemente, el producto sin purificar del compuesto del título así
10 obtenido se purificó por recristalización a partir de una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (1.2 g) con un rendimiento de 81 % como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 4.82 (brs, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.81 (brs, 1H), 6.84 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.11 (d, 1H,
15 $J=3.7$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1067, 1250, 1256, 1368, 1387, 1588, 1658, 3206, 3384, 3498 cm^{-1} .

Espectro de masa (EI^+) m/z : 286 (M^+).

20 (4c) (5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1e) usando 5-({t-butil(dimetil)silil}oxi)metil)-N'-hidroxitiofeno-2-carboximidamida (0.43 g, 1.5
25 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 4 (4b), cloruro de 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carbonilo (0.52 g, 1.8 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0.52 ml, 3.0 mmoles), y una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M (3.0 ml, 3.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

365
366

usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.60 g) con un rendimiento de 99 % como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.97 (brs, 1H), 4.89 (s, 2H), 7.06 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.45 (s, 5H), 7.72 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.88 (q, 1H, $J=1.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1108, 1126, 1176, 1269, 1373, 1572, 3322 cm^{-1} .

Espectro de masa (FAB^+) m/z : 409 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10 (4d) 1-[(5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el Ejemplo 1 (1f) usando (5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol (0.12 g, 0.29 mmoles) que se obtuvo en el Ejemplo 4 (4c), tetrabromuro de carbono (0.19 g, 0.58 mmoles), trifenilfosfina (0.15 g, 0.58 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de etilo (62 mg, 0.38 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.13 ml, 0.73 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina en una placa en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (4:5) como el disolvente de desarrollo para obtener el compuesto del título (0.12 g) con un rendimiento de 80% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.45 (s, 5H), 7.69 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 7.87 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1133, 1182, 1214, 1269, 1284, 1373, 1571, 1734 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 520 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

367

(4e) Acido 1-[(5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (60 mg) se sintetizó con un rendimiento de 53% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-[(5-{5-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de etilo (0.12 g, 0.23 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 4 (4d) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0.69 ml, 0.69 mmoles).

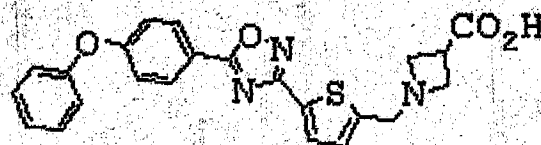
Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 3.80-3.92 (m, 1H), 4.33-4.48 (m, 2H), 4.52-4.65 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.45-7.57 (m, 6H), 7.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1134, 1179, 1214, 1267, 1366, 1379, 1570, 1605, 3429 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 492 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 5

Acido 1-[(5-{5-[4-Fenoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



(5a) {5-[5-(4-Fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol

A una solución de ácido 4-fenoxibenzoico (0.12 g, 0.55 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se le añadieron sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (88 mg, 0.65 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.12 g, 0.60 mmoles), 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.14 g, 0.5 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 4 (4b) con agitación, y la mezcla

261
360

resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de agitar, se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0.1N, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (4.0 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 1.0 ml, 1.0 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C por 3 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) para detener la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (97 mg) con un rendimiento de 55% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.89 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.89 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 7.03-7.10 (m, 4H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 8.61 (d, 2H, $J=8.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1241, 1366, 1487, 1575, 1590, 1613, 3331 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 351 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(5b) 1-([5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando [5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metanol (97 mg, 0.28 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 5 (5a), tetrabromuro de carbono (0.19 g, 0.56

368
369

mmoles), trifenilfosfina (0.15 g, 0.56 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincaboxilato de etilo (70 mg, 0.42 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.18 ml, 1.1 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina en una placa en gel de sílice
5 utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (4:3) como el disolvente de desarrollo para obtener el compuesto del título (93 mg) con un rendimiento de 72% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 3.29-3.41 (m, 3H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 4.17 (q, 2H, $J=7.0$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$), 7.06-7.15 (m, 4H), 7.23 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J=7.8$ Hz),
10 7.70 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 8.14 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1168, 1196, 1246, 1367, 1489, 1732 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 462 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15

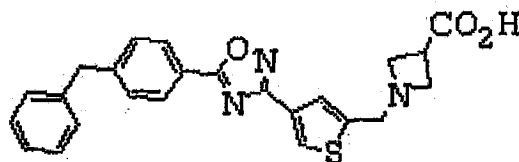
(5c) Acido 1-([5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (69 mg) se sintetizó con un rendimiento de 80% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a
20 aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-([5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxilato de etilo (90 mg, 0.20 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 5 (5b) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0.60 ml, 0.60 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 3.76-3.87 (m, 1H),
25 4.35-4.44 (m, 2H), 4.49-4.57 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 7.15 (d, 4H, $J=8.6$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.40-7.48 (m, 3H), 7.84 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 8.18 (d, 2H, $J=8.6\text{Hz}$).

Espectro IR (KBr): 1243, 1366, 1488, 1569, 1591, 1613, 3469 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 434 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

387
376**EJEMPLO 6****Acido 1-({4-[5-(4-bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico****(6a) {4-[5-(4-Bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol**

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 5 (5a) utilizando ácido 4-bencilbenzoico (0.12 g, 0.55 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (88 mg, 0.65 mmoles), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.12 g, 0.60 mmoles), 5-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-N'-hidroxitiofen-3-carboximidamida (0.14 g, 0.5 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 3 (3b), y fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 1.0 ml, 1.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano para obtener el compuesto del título (99 mg) con un rendimiento de 57% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.68 (brs, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.18-7.43 (m, 7H), 7.59 (s, 1H), 8.07-8.15 (m, 3H).

Espectro IR (KBr): 1019, 1418, 1495, 1563, 1585, 16161, 3334 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 349 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(6b) 1-({4-[5-(4-bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando {4-[5-(4-bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol (95 mg, 0.27 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 6 (6a), tetrabromuro de carbono (0.18 g, 0.54 mmoles),

370
371

trifenilfosfina (0.14 g, 0.54 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de etilo (67 mg, 0.41 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.12 ml, 0.68 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina en una placa en gel de sílice
5 utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (6:4) como el disolvente de desarrollo para obtener el compuesto del título (84 mg) con un rendimiento de 68% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (t, 3H, $J=7.0$ Hz), 3.30-3.39 (m, 3H), 3.56-3.66 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.15 (q, 2H, $J=7.0$
10 Hz), 7.16-7.38 (m, 7H), 7.47 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, $J=8.2$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1184, 1296, 1356, 1423, 1585, 1735 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 460 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

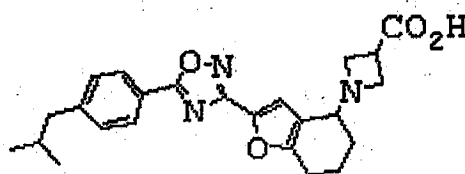
(6c) Acido 1-({4-[5-(4-bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico
15 tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (67 mg) se sintetizó con un rendimiento de 86% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({4-[5-(4-bencilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de etilo (82 mg, 0.18 mmoles)
20 que se obtuvo en el ejemplo 6 (6b), y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0.54 ml, 0.54 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 3.74-3.86 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.34-4.43 (m, 2H), 4.45-4.55 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.42 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.31 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1323, 1387, 1428, 1562, 1587, 1604, 1616, 3427
25 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 432 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

37
312**EJEMPLO 7****1/2 oxalato del ácido 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxílico****(7a) t-Butil(dimetil)(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-iloxi)silano**

A una solución de 6,7-dihidro-4-(5H)-benzofurona (5.0 g, 37 mmole) en metanol (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1.4 g, 37 mmole) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después de evaporar la mezcla de reacción in vacuo, el residuo obtenido se diluyó con éter, se vertió en agua (40 ml), y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.

Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo así obtenido en dimetilformamida (30 ml) se le añadieron sucesivamente imidazol (4.0 g, 59 mmole) y t-butildimetilclorosilano (4.9 g, 32 mmole) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) para detener la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:49 a 3:97) como el eluyente para obtener el compuesto del título (7.2 g) con un rendimiento de 77% como un producto oleoso incoloro.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.51 (dt, 1H,

373

J=16.4 Hz, 6.3 Hz), 2.62 (dt, 1H, J=16.4 Hz, 6.3 Hz), 4.74 (t, 1H, J=6.3 Hz), 6.30 (d, 1H, J=1.6 Hz), 7.24 (d, 1H, J=1.6 Hz).

Espectro IR (película líquida): 1074, 1255, 2858, 2932 cm⁻¹.

Espectro de masas (EI⁺) m/z: 252 (M⁺).

5

(7b) 4-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxaldehído

A una solución de t-butil(dimetil)(4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-iloxi)silano (4.1 g, 16 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 7 (7a) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió lentamente gota a gota n-butilitio (una solución 1.6M en hexano, 31 ml, 49 mmoles) a -78°C con agitación, y después de elevar la temperatura de reacción a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Después de enfriar de nuevo la mezcla de reacción a -78°C mientras se agitaba, N,N-dimetilformamida (13 ml, 162 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (4.3 g) con un rendimiento de 94% como un sólido cristalino de color blanco.

25

Espectro ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.66-1.86 (m, 2H), 1.90-1.99 (m, 1H), 2.04-2.14 (m, 1H), 2.61 (dt, 1H, J=17.6 Hz, 6.3 Hz), 2.73 (dt, 1H, J=17.6 Hz, 6.3 Hz), 4.75 (t, 1H, J=5.9 Hz), 7.15 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1074, 1085, 1525, 1678 cm⁻¹.

2873
374

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 280 ((M+H)⁺).

(7c) 4-[[t-Butil(dimetil)silil]oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carbonitrilo

5 El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1c) utilizando 4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboxaldehído (4.3 g, 15.3 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 7 (7b), clorhidrato de hidroxilamina (1.2 g, 17 mmoles), trietilamina (4.3 ml, 31 mmoles), y N,N'-diciclohexitilcarbodiimida 10 (3.5 g, 17 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (3.0 g) con un rendimiento de 71% como un producto oleoso incoloro.

15 Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.16-1.38 (m, 1H), 1.65-1.82 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 1H), 2.55 (dt, 1H, J=17.2 Hz, 5.9 Hz), 2.66 (dt, 1H, J=17.2 Hz, 5.9 Hz), 4.70 (t, 1H, J=5.9 Hz), 6.99 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1087, 1255, 1526, 1616, 2120, 2227 20 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 278 ((M+H)⁺), 300 ((M+Na)⁺).

(7d) 4-[[t-Butil(dimetil)silil]oxi]-N'-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carboximidamida

25 El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-carbonitrilo (3.0 g, 11 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 7 (7c) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (3.0 ml). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto

274
375

del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.7 g) con un rendimiento de 82% como un sólido cristalino de color blanco.

5 Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 1.64-1.81 (m, 2H), 1.85-1.93 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.54 (dt, 1H, $J=17.4$ Hz, 5.1 Hz), 2.65 (dt, 1H, $J=17.2$ Hz, 5.1 Hz), 4.72 (t, 1H, $J=5.1$ Hz), 4.85 (brs, 2H), 6.57 (brs, 1H), 6.62 (s, 1H).

 Espectro IR (KBr): 1252, 1362, 1377, 1569, 1544, 1645, 1670, 3171,
10 3371, 3484 cm^{-1} .

 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 311 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(7e) 2-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-ol

15 El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 5 (5a) utilizando ácido 4-isobutilbenzoico (0.12 g, 0.66 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0.11 g, 0.78 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.14 g, 0.72 mmoles), 4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-N'-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-2-
20 carboximidamida (0.19 g, 0.6 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 7 (7d), y fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 1.2 ml, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:2 - 1:1) como
25 el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 75% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (d, 6H, $J=6.7$ Hz), 1.80-2.12 (m, 5H), 2.56 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.64-2.72 (m, 1H), 2.76-2.86 (m, 1H), 4.80 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.29 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 8.08 (d, 2H, $J=8.2$ Hz).

378
376

Espectro IR (película delgada): 1204, 1343, 1386, 1420, 1505, 1560, 1590, 1616, 3389 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 339 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

5 (7f) 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando 2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-ol (0.15 g, 0.45 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 7 (7e), tetrabromuro de carbono (0.30 g, 0.90 mmoles), trifenilfosfina (0.24 g, 0.90 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de etilo (0.11 g, 0.68 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.20 ml, 1.1 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina en una placa en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (4:3) como el disolvente de desarrollo para obtener el compuesto del título (27 mg) con un rendimiento de 13% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.60-1.87 (m, 3H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.00-2.14 (m, 1H), 2.56 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.60-2.83 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 3H), 3.51 (t, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.58-3.70 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.31 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J=8.0$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1186, 1208, 1342, 1387, 1560, 1590, 1616, 1733 cm^{-1} .

25 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 450($(\text{M}+\text{H})^+$).

(7g) 1/2 oxalato del ácido 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxílico

378
377

El compuesto del título (13 mg) se sintetizó con un rendimiento de 50% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzofuran-4-il}azetidina-3-carboxilato de etilo (25 mg, 0.056 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 7 (7f), una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0.17 ml, 0.17 mmoles), y ácido oxálico (3 mg, 0.028 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.94 (d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.90-2.23 (m, 5H), 2.60 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.69-2.79 (m, 1H), 2.79-2.90 (m, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 4.38-4.73 (m, 5H), 7.40 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.43 (s, 1H), 8.13 (d, 2H, $J=7.4$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1387, 1409, 1559, 1592, 1613, 3431 cm^{-1} .

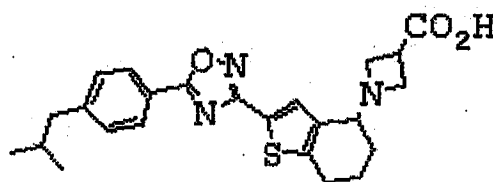
Espectro de masas (FAB^+) m/z : 422 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15

EJEMPLO 8

Acido 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}azetidina-3-carboxílico

20



(8a) 2-Bromo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol

A una solución de acetato de 4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-ilo (5.1 g, 26 mmoles) en cloroformo (30 ml) se añadió N-bromosuccinimida (5 g, 28 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración,

370

el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo así obtenido en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) se añadió hidróxido de sodio (2.3 g, 57 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) para detener la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (5.0 g) con un rendimiento de 82% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 1H), 4.66-4.72 (m, 1H), 6.97 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1182, 1435, 1453, 3330 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 232 (M^+).

(8b) [(2-Bromo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-il)oxi](t-butil)dimetilsilano

A una solución de 2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (5.0 g, 21 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8a) en N,N -dimetilformamida (30 ml) se le añadieron sucesivamente imidazol (2.9 g, 43 mmoles) y t -butildimetilclorosilano (3.5 g, 24 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) para detener la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante

23/2/3

cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (6.8 g) con un rendimiento de 91% como un producto oleoso incoloro.

5 Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.66-1.81 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 2H), 2.59 (dt, 1H, $J=5.5$ Hz, 16.4 Hz), 2.68 (dt, 1H, $J=5.5$ Hz, 16.4 Hz), 4.68 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 6.84 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1101, 1255, 2858, 2930 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 346 (M^+).

10

(8c) 4-[(t-Butil(dimetil)silil)oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carboxaldehído

A una solución de [(2-bromo-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-il)oxi](t-butil)dimetilsilano (5.6 g, 16 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8b) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió lentamente gota a gota n-butilitio (una
15 solución 1.6 M en hexano, 11 ml, 18 mmoles) a -78°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 5 minutos. Subsecuentemente, a la mezcla resultante se le añadió N,N-dimetilformamida (2.5 ml, 32 mmoles) a la misma temperatura con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Después de agitar, una
20 solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así
25 obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (4.4 g) con un rendimiento de 92% como un producto oleoso incoloro.

279
300

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.16 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.78 (dt, 1H, $J=5.4$ Hz, 16.5 Hz), 2.87 (dt, 1H, $J=5.4$ Hz, 16.5 Hz), 4.77 (t, 1H, $J=5.4$ Hz), 7.58 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

5 Espectro IR (película líquida): 1240, 1255, 1462, 1673 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 296 (M^+).

(8d) 4-[[t-Butil(dimetil)silil]oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carbonitrilo

10 El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1c) utilizando 4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carboxaldehído (4.4 g, 15.3 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8c), clorhidrato de hidroxilamina (1.1 g, 16 mmoles), trietilamina (4.1 ml, 30 mmoles), y N,N'-diciclohexilcarbodiimida
15 (3.4 g, 16 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (4.1 g) con un rendimiento de 94% como un producto oleoso incoloro.

20 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.70-1.85 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 2H), 4.72 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 7.43 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1103, 1256, 1460, 2215 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 294 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 332($(\text{M}+\text{K})^+$).

25

(8e) 4-[[t-Butil(dimetil)silil]oxi]-n'-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando

28/10/31

4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carbonitrilo (4.1 g, 13.9 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8d) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (2.0 ml). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (3.9 g) con un rendimiento de 96% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.14 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 2.69 (dt, 1H, $J=16.5$ Hz, 5.5 Hz), 2.76 (dt, 1H, $J=16.5$ Hz, 5.5 Hz), 4.73 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.78 (brs, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.31 (brs, 1H).

Espectro IR (KBr): 1255, 1361, 1584, 1648, 3295, 3370, 3462 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 327 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 (8f) 2-[5-(4-Isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 2 (2c) utilizando 4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]-N'-hidroxi-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-carboximidamida (0.15 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8e), ácido 4-isobutilbenzoico (89 mg, 0.50 mmoles), N,N'-díciclohexilcarbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0.75 ml, 0.75 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (92 mg) con un rendimiento de 52% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.84-1.97 (m, 2H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.56 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.78 (dt, 1H, $J=16.0$

Hz, 4.7 Hz), 2.90 (dt, 1H, $J=16.0$ Hz, 4.7 Hz), 4.80-4.85 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.81 (s, 1H), 8.08 (d, 2H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1363, 1519, 1559, 1584, 1614, 3385 cm^{-1} .

5 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 355 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(8g) 1-[2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il]-azetidina-3-carboxilato de etilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
 10 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando 2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-4-ol (92 mg, 0.26 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8f), tetrabromuro de carbono (0.10 g, 0.31 mmoles), trifenilfosfina (81 mg, 0.31 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de etilo (65 mg, 0.39 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.14
 15 ml, 0.78 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1 a 2:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (44 mg) con un rendimiento de 36% como un producto oleoso incoloro.

20 Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.29 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 1.70 (dt, 1H, $J=11.2$ Hz, 4.4 Hz), 1.75-1.83 (m, 3H), 1.93 (septet, 1H, $J=6.8$ Hz), 2.04-2.13 (m, 1H), 2.56 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.91 (dt, 1H, $J=12.7$ Hz, 4.5 Hz), 3.30 (quinteto, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.37 (t, 1H, $J=6.8$ Hz), 3.41 (t, 1H, $J=3.9$ Hz), 3.56 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 3.59-3.65 (m, 2H), 4.18 (q,
 25 2H, $J=6.8$ Hz), 7.31 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.65 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

Espectro IR (película delgada): 1186, 1332, 1363, 1450, 1517, 1560 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 466 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

382
393

(8h) Acido 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (26 mg) se sintetizó con un rendimiento de 64% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 2 (2e) utilizando 1-{2-[5-(4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotien-4-il}-azetidina-3-carboxilato de etilo (44 mg, 0.094 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 8 (8g), hidróxido de litio monohidratado (8.7 mg, 0.20 mmoles), y ácido acético (11 µl, 0.20 mmoles).

Espectro ¹HRMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 0.94 (d, 6H, J=6.8 Hz), 1.90-2.01 (m, 3H), 2.02-2.08 (m, 2H), 2.60 (d, 2H, J=7.3 Hz), 2.91 (dt, 1H, J=17.5 Hz, 7.3 Hz), 3.01 (dt, 1H, J=17.5 Hz, 5.4 Hz), 3.37 (quinteto, 1H, J=7.8 Hz), 4.16-4.24 (m, 2H), 4.31 (t, 1H, J=9.3 Hz), 4.35-4.45 (m, 2H), 7.41 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.86 (s, 1H), 8.09 (d, 2H, J=8.3 Hz).

Espectro IR (película delgada): 1517, 1559, 1613, 1714, 3428 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 438 ((M+H)⁺).

EJEMPLO 9

Acido 1-({4-[3-(4-isobutilfenil)isoxazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico



(9a) 4-[(Trimetilsilil)etnil]tiofen-2-carboxaldehído

A una solución de 4-bromo-2-tiofencarboxaldehído (3.0 g, 16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadieron sucesivamente (trimetilsilil)acetileno (11 ml, 79 mmoles), trietilamina (13 ml, 94 mmoles), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (1.1 g, 1.6 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 80°C por 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de

283
304

amonio (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:1 a 1:19) como el eluyente para obtener el compuesto del título (3.3 g) con un rendimiento de 100% como un producto oleoso de color café.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.25 (s, 9H), 7.77 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 665, 761, 847, 966, 1182, 1230, 1250, 1434, 1684, 2163, 2823, 2899, 2960, 3097 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 208(M^+).

15 (9b) 4-Etiniltiofen-2-carboxaldehído

A una solución de 4-[(trimetilsilil)etinil]tiofen-2-carboxaldehído (3.3 g, 16 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9a) en metanol (160 ml) se añadió carbonato de potasio (4.3 g, 31 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de agitar, los materiales insolubles se removieron mediante filtración, y el filtrado se evaporó in vacuo. El residuo así obtenido se diluyó con acetato de etilo, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:1 a 1:19) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.5 g) con un rendimiento de 69% como un sólido de color café.

284
304

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.10 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 616, 661, 726, 800, 858, 1124, 1190, 1231, 1364, 1432, 1673, 3098, 3426 cm^{-1} .

5 Espectro de masas (EI^+) m/z : 136 (M^+).

(9c) (4-Etinil-2-tienil)metanol

A una solución de 4-etiniltiofen-2-carboxaldehído (1.5 g, 11 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9b) en metanol (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0.49 g, 13 mmoles) a 0°C con agitación, y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C , se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9 a 3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.88 g) con un rendimiento de 60% como un producto oleoso de color café.

20 Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.82 (t, 1H, $J=6.1$ Hz), 3.01 (s, 1H), 4.75 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 4.79 (d, 1H, $J=6.1$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=1.0$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=1.0$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 609, 660, 761, 846, 1012, 1116, 1165, 1185, 1356, 1370, 2111, 2875, 2932, 3107, 3289 cm^{-1} .

25 Espectro de masas (EI^+) m/z : 138 (M^+).

(9d) t-Butil[(4-etinil-2-tienil)metoxi]dimetilsilano

A una solución de (4-etinil-2-tienil)metanol (0.88 g, 6.4 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9c) en diclorometano (20 ml) se le añadieron

78
286

sucesivamente trietilamina (1.3 ml, 9.6 mmoles), t-butildimetilclorosilano (1.2 g, 7.6 mmoles), y 4-dimetilaminopiridina (78 mg, 0.64 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de agitar, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:1 a 1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.5 g) con un rendimiento de 94% como un producto oleoso de color café.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 2.98 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.91 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=1.2$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 778, 838, 1080, 1122, 1171, 1257, 1374, 1464, 1472, 2858, 2930, 2956, 3313 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 252 (M^+).

(9e) 4-Isobutilbenzaldehído oxima

A una solución de 4-isobutilbenzaldehído (5.0 g, 31 mmoles) en una mezcla de disolventes de etanol (25 ml) y piridina (25 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2.4 g, 34 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Después de evaporar la mezcla de reacción in vacuo, El residuo así obtenido se diluyó con éter, se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:19 a 1:9) como el eluyente para

386
207

obtener el compuesto del título (4.6 g) con un rendimiento de 84% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.90 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.87 (m, 1H), 2.49 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.16 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.63 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 534, 790, 845, 962, 1296, 1466, 1517, 1611, 2869, 2925, 2957, 3308 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 177 (M^+).

10 (9f) Cloruro de n-hidroxi-4-isobutilbencencarboximidoilo

A una solución de 4-isobutilbenzaldehído oxima (1.0 g, 5.6 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9e) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (0.15 g, 1.1 mmoles) con agitación, y además, se burbujeó una pequeña cantidad de ácido clorhídrico gaseoso dentro de la mezcla resultante bajo agitación, y luego la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos. Después de repetir las series de los mismos procedimientos anteriormente descritos cinco veces en total, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo para obtener el compuesto del título (1.2 g) con un rendimiento de 100% como un producto oleoso de color amarillo.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.91 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.88 (m, 1H), 2.51 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.75 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.82 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 795, 850, 937, 994, 1185, 1249, 1413, 1466, 1609, 2957, 3380 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 211 (M^+).

287
300

(9g) {4-[3-(4-Isobutilfenil)isoxazol-5-il]-2-tienil}metanol

- A una solución de cloruro de N-hidroxi-4-isobutilbencencarboximidoilo (0.50 g, 2.4 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9f) y t-butil[(4-etinil-2-tienil)metoxi]dimetilsilano (0.72 g, 2.8 mmoles) que se
- 5 obtuvo en el ejemplo 9 (9d) en acetato de etilo (10 ml) se añadió trietilamina (0.40 ml, 2.8 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio.
- 10 Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo así obtenido en tetrahidrofurano (15 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 2.8 ml, 2.8 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se
- 15 extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, al residuo obtenido se le añadió una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3) con agitación, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración utilizando un embudo
- 20 Kiriya y se lavó con el mismo disolvente para obtener el compuesto del título (0.44 g) con un rendimiento de 59% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.3 Hz), 1.91 (m, 1H), 1.98 (brs, 1H), 2.53 (d, 2H, J=6.8 Hz), 4.89 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.73-7.77 (m, 3H).

- 25 Espectro IR (KBr): 774, 794, 847, 1018, 1380, 1440, 1467, 1615, 2869, 2926, 2953, 3344 cm⁻¹.

Espectro de masas (EI⁺) m/z: 313 (M⁺).

(9h) 1-({4-[3-(4-isobutilfenil)isoxazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-

carboxilato de etilo

Una solución de {4-[3-(4-isobutilfenil)isoxazol-5-il]-2-tienil}metanol (0.43 g, 1.4 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9g), tetrabromuro de carbono (0.68 g, 2.1 mmoles) y trifenilfosfina (0.54 g, 2.1 mmoles) en diclorometano (15 ml) se agitó a 0°C por 5 minutos. Subsecuentemente, a la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de etilo (0.34 mg, 2.1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.60 ml, 3.4 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (5 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:4 a 3:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.48 g) con un rendimiento de 82% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.93 (d, 6H, J=6.7 Hz), 1.27 (t, 3H, J=7.0 Hz), 1.90 (m, 1H), 2.52 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.32-3.38 (m, 3H), 3.56-3.64 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.16 (q, 2H, J=7.0 Hz), 6.60 (s, 1H), 7.21-7.26 (m, 3H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=8.2 Hz).

Espectro IR (KBr): 797, 1193, 1369, 1436, 1607, 1731, 2955, 3115. cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 425 ((M+H)⁺).

(9i) Acido 1-({4-[3-(4-isobutilfenil)isoxazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

387
390

A una solución de 1-({4-[3-(4-isobutilfenil)isoxazol-5-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de etilo (0.47 g, 1.1 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 9 (9h) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (3.3 ml, 3.3 mmoles) a 0°C con agitación, y luego la mezcla
5 resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de añadir metanol (15 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se calentó bajo agitación hasta que el sólido de color blanco precipitado se disolvió, y luego se añadió ácido acético (0.19 ml, 3.3 mmoles). El sólido de color blanco precipitado se recolectó mediante filtración utilizando un embudo Kiriyaama, se lavó
10 con metanol y se secó in vacuo para obtener el compuesto del título (0.35 g) con un rendimiento de 78% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (500 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.93 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.92 (m, 1H), 2.54 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.77-3.87 (m, 1H), 4.35-4.60 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.30 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.77 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 7.82 (d,
15 2H, $J=8.2$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=1.4$ Hz).

Espectro IR (KBr): 792, 826, 951, 1386, 1440, 1614, 2924, 2954, 3103, 3423 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 397 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20

EJEMPLO 10

1/2 oxalato del ácido 1-[4-etil-5-[5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil]azetidina-3-carboxílico



25

(10a) t-Butil[4-etil-2-tienil]metoxi]dimetilsilano

A una solución de [(4-bromo-2-tienil)metoxi](t-butil)dimetilsilano (0.61 g, 2.0 mmoles) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloroníquel (54 mg, 0.1 mmoles) en éter (5 ml) se le añadió lentamente una solución 1.0 M de bromuro de

320
301

etilmagnesio en tetrahidrofurano (3.0 ml, 3.0 mmoles) a 0°C con agitación, y después de elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después de agitar, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) se le añadió a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 5:95) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.44 g) con un rendimiento de 95% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.21 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.58 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.82 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.81 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1077, 1131, 1174, 1255, 1463, 1471 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 255 ($(\text{M}-\text{H})^+$).

(10b) 5-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etiltiofen-2-carboxaldehído

A una solución de t-butil[(4-etil-2-tienil)metoxi]dimetilsilano (1.3 g, 5.6 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10a) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió lentamente una solución 1.6 M de n-butilitio en hexano (4.2 ml, 6.7 mmoles) a -78°C con agitación, y después de elevar la temperatura de reacción a 0°C, la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Subsecuentemente, la temperatura de reacción se bajó a -78°C de nuevo bajo agitación, y a la mezcla de reacción se le añadió N,N-dimetilformamida (0.86 ml, 11 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) a la mezcla de reacción

392

para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así
5 obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 5:95) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.3 g) con un rendimiento de 86% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.94 (s, 9H),
10 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.94 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.86 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 9.99 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1092, 1156, 1225, 1256, 1461, 1659 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 285 (M^+).

15

(10c) 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etiltiofen-2-carbonitrilo

A una suspensión de 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etiltiofen-2-carboxaldehído (1.3 g, 4.8 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10b) y clorhidrato de hidroxilamina (0.37 g, 5.3 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le
20 añadieron sucesivamente metanol (2 ml) y trietilamina (1.3 ml, 9.6 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de remover el disolvente in vacuo, se añadió tolueno (10 ml) al residuo y la mezcla resultante se evaporó azeotrópicamente in vacuo. Subsecuentemente, el residuo obtenido y N,N'-díciclohexilcarbodiimida (1.1 g, 5.3 mmoles) se
25 suspendieron en tolueno (20 ml) y se agitaron a 90°C por 15 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió hexano (20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se filtró con Celite. El filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de

392
393

disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 5:95) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.94 g) con un rendimiento de 69% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H),
5 1.25 (t, 3H, $J=7.8$ Hz), 2.75 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.83 (s, 2H), 6.74 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1093, 1149, 1256, 2212 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 282 (M^+).

(10d) 5-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etil-n'-hidroxitiofen-2-

10 carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etiltiofen-2-carbonitrilo (0.93 g, 3.3 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10c) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina
15 (0.5 mL)). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante recristalización a partir de hexano (6:4) para obtener el compuesto del título (0.60 g) con un rendimiento de 60% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H),
20 1.20 (t, 3H, $J=7.8$ Hz), 2.76 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.80 (s, 4H), 6.76 (s, 1H), 7.10 (br, 1H).

Espectro IR (KBr): 1059, 1590, 1643, 3284, 3357, 3491 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 315 (M^+).

25 (10e) Acido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico

A una solución de 4-fluorobenzaldehído (1.2 g, 10 mmoles) y 2-fluorofenol (1.3 g, 12 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió carbonato de potasio (2.8 g, 20 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 100°C por 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla

393
394

de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo.

- Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en una
- 5 mezcla de tetrahidrofurano (5 ml), t-butanol (10 ml), y agua (5 ml) se le añadieron sucesivamente 2-metil-2-buten-1-ol (5.3 ml, 50 mmoles), fosfato diácido de potasio (3.4 g, 25 mmoles), e hipoclorito de sodio (2.7 g, 30 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter.
- 10 Subsecuentemente, a la capa acuosa se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (20 ml), y la capa acuosa resultante se acidificó con una solución acuosa 10 M de ácido clorhídrico (2 ml) y se extrajo de nuevo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo
- 15 para obtener el compuesto del título (2.0 g) con un rendimiento de 87% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.98 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.15-7.24 (m, 4H), 8.07 (d, 2H, $J=8.6$ Hz).

- Espectro IR (KBr): 1266, 1290, 1428, 1498, 1594, 1682, 2544, 2672,
- 20 2884, 2990 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 232 (M^+).

(10f) (4-Etil-5-{5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol

- 25 A una solución de 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d) y ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (0.13 g, 0.55 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10e) en diclorometano (1.5 ml) se le añadió N,N'-díciclohexilcarbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles) con agitación, y la mezcla

394
307

resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de agitar, se añadió hexano (2 ml) a la mezcla de reacción, y los materiales insolubles se removieron mediante filtración, y el filtrado obtenido se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.75 ml, 0.75 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C por 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7 a 5:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.18 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.8$ Hz), 3.05 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.83 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.17-7.25 (m, 4H), 8.15 (d, 2H, $J=8.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1270, 1353, 1497, 1602, 3340 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 397 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20

(10g) 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando (4-etil-5-{5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol (0.17 g, 0.43 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10f), tetrabromuro de carbono (0.17 g, 0.51 mmoles), trifenilfosfina (0.13 g, 0.51 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.10 g, 0.65 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0.23 mL, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del

395
396

título así obtenido se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (5:5) para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 90% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.8$ Hz),
5 3.03 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.07 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.17-7.25 (m, 4H), 8.13 (d, 2H, $J=8.8$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1497, 1514, 1557, 1604, 1737 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 494 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(10h) 1/2 oxalato del ácido 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (77 mg) se sintetizó con un rendimiento de 39% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a
15 aquella mencionada en el ejemplo 1 (1g) utilizando 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (0.19 g, 0.38 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10g), hidróxido de litio monohidratado (36 mg, 0.85 mmoles), ácido acético (46 μL , 0.85 mmoles), y ácido oxálico (17 mg, 0.19 mmoles).

20

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.26 (t, 3H, $J=7.4$ Hz),
3.03 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.22 (quinteto, 1H, $J=8.6$ Hz), 3.37 (t, 2H, $J=8.2$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.82 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.12 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.25-7.33 (m, 4H), 8.16 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

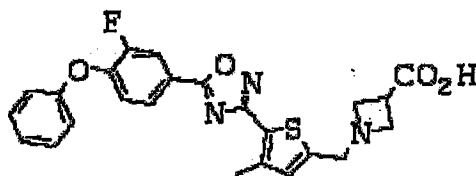
Espectro IR (KBr): 1420, 1497, 1601, 1659, 3413 cm^{-1} .

25

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 480 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

396
307**EJEMPLO 11****Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico**

5

**(11a) t-Butil(dimetil)[(4-metil-2-tienil)metoxi]silano**

A una solución de 2-hidroximetil-4-metiltiofeno (1.8 g, 14 mmoles) (literatura de referencia: J. Heterocycl. Chem., vol. 19, 1125 (1982)) e imidazol (1.9 g, 28 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió cloruro de t-butildimetilsililo (2.3 g, 15 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 1:19) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.5 g) con un rendimiento de 74% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.78 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1077, 1130, 1256, 1464 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z: 242 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(11b) 5-({t-Butil(dimetil)silil}oxi)metil)-3-metiltiofen-2-carboxaldehído

25

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10b) utilizando t-butil(dimetil)[(4-metil-2-tienil)metoxi]silano (2.5 g, 10 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11a), solución 1.6 M de n-butilitio en hexano (7.8 mL, 12

397
398

mmoles), y N,N-dimetilformamida (1.6 mL, 21 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 5:95) como el eluyente para
5 obtener el compuesto del título (2.5 g) con un rendimiento de 89% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 2.52 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 9.98 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1092, 1363, 1393, 1472, 1661 cm^{-1} .

10 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 271 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(11c) 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-metiltiofen-2-carbonitrilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10c) utilizando
15 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-metiltiofen-2-carboxaldehído (2.5 g, 9.2 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11b), clorhidrato de hidroxilamina (0.71 g, 10 mmoles), trietilamina (2.6 mL, 18 mmoles), y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (2.1 g, 10 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de
20 sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 5:95) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.5 g) con un rendimiento de 100% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.71 (s, 1H).

25 Espectro IR (película líquida): 1093, 1150, 1258, 2120, 2214 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 268 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

298
309

(11d) 5-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil)-n'-hidroxi-3-metiltiofen-2-carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando

5 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-metiltiofen-2-carbonitrilo (2.5 g, 9.2 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11c) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (20 mL). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así

10 obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 5:95) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.4 g) con un rendimiento de 52% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.10 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 4.79 (s, 4H), 6.68 (s, 1H), 7.16 (br, 1H).

Espectro IR (KBr): 1255, 1651, 3277, 3353, 3455 cm^{-1} .

15 Espectro de masas (FAB) m/z: 301 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(11e) Acido 3-fluoro-4-fenoxibenzoico

El compuesto del título (1.1 g) se sintetizó con un rendimiento de 93% como un sólido cristalino de color blanco al conducir una reacción similar a a

20 aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 3,4-difluorobenzaldehído (0.71 g, 5.0 mmoles), fenol (0.56 g, 6.0 mmoles), carbonato de potasio (1.4 g, 10 mmoles), 2-metil-2-butenol (2.5 mL, 23 mmoles), fosfato diácido de potasio (1.6 g, 12 mmoles), e hipoclorito de sodio (1.3 g, 14 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.96 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 2.0 Hz).

25

Espectro IR (KBr): 1025, 1275, 1444, 1492, 1692, 2596, 2673, 2983, 3065 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z: 232 (M^+).

37
406

(11f) {5-[5-(3-Fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-

tienil}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
5 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10f) utilizando
5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-N'-hidroxi-3-metiltiofen-2-carboximidamida (0.18 g,
0.60 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11d), ácido 3-fluoro-4-
fenoxibenzoico (0.15 g, 0.66 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11e), N,N'-
díciclohexilcarbodiimida (0.14 g, 0.66 mmoles), y solución 1.0 M de fluoruro de
10 tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.90 mL, 0.90 mmoles). Subsecuentemente,
el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante
cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de
disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el
compuesto del título (0.21 g) con un rendimiento de 93% como un sólido cristalino
15 de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.60 (s, 3H), 4.84 (d, 2H,
 $J=5.9$ Hz), 6.92 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 3H), 7.22 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J=6.6$
Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=1.2$ Hz, 8.6 Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=2.3$ Hz, 10.9 Hz).

Espectro IR (KBr): 1444, 1488, 1577, 1590, 1626, 3264, 3327 cm^{-1} .

20 Espectro de masas (FAB $^+$) m/z: 383 ((M+H) $^+$).

(11g) 1-([5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-

tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
25 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando
{5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-tienil}metanol (0.21 g,
0.55 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11f), tetrabromuro de carbono (0.22
g, 0.66 mmoles), trifenilfosfina (0.17 g, 0.66 mmoles), clorhidrato de 3-
azetidincarboxilato de metilo (0.13 g, 0.83 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina

400
20

(0.30 mL, 1.7 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (5:5) para obtener el compuesto del título (0.23 g) con un rendimiento de 86% como un producto oleoso
5 incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.56 (s, 3H), 3.30-3.39 (m, 4H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.38 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.97 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, 10.5 Hz).

10 Espectro IR (película líquida): 1489, 1514, 1562, 1590, 1621, 1737 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 480 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 (11h) Acido 1-({5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.17 g) se sintetizó con un rendimiento de 74% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 2 (2e) utilizando 1-({5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-metil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.23 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11g), hidróxido de litio monohidratado (46 mg, 1.1 mmoles), y ácido acético (60 μL , 1.1 mmoles).
20

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.61 (s, 3H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 4H), 4.58 (s, 2H), 7.09 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.15 (t, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.42 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.94 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J=11.0$ Hz).
25

Espectro IR (KBr): 1272, 1340, 1507, 1515, 1561, 1591, 1619, 3404 cm^{-1} .

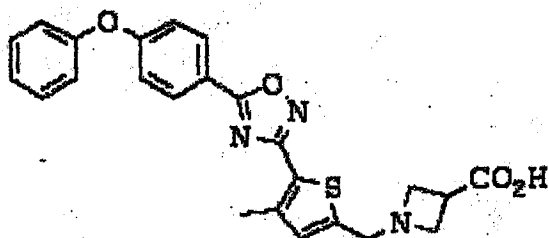
Espectro de masas (FAB^+) m/z : 466 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

401
202

5

EJEMPLO 12**Acido 1-([4-metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxílico**

10

**(12a) {4-Metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol**

15

20

25

A una solución de ácido 4-fenoxibenzoico (0.14 g, 0.63 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (4 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se le añadieron sucesivamente 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0.66 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.13 g, 0.66 mmoles) y 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N'-hidroxi-3-metiltiofen-2-carboximidamida (0.18 g, 0.60 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11d) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C por 30 minutos. Después de agitar, se añadió agua (5 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 0.1 N, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.2 ml, 1.2 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 50°C por 2 horas. Después de agitar, la

mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) para detener la reacción y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3 a 1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 86% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.87 (bs, 1H), 2.59 (s, 3H), 4.83 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.10 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.22 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.14 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1249, 1341, 1489, 1514, 1588, 1612, 3279, 3393 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 365 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(12b) 1-([4-metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando {4-metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol (0.19 g, 0.51 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 12 (12a), tetrabromuro de carbono (0.22 g, 0.66 mmoles), trifenilfosfina (0.17 g, 0.66 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.12 g, 0.77 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.27 mL, 1.5 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.20 g) con un rendimiento de 85% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

403
204

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.57 (s, 3H), 3.31-3.40 (m, 3H), 3.59-3.61 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.07-7.13 (m, 4H), 7.22 (t, 1H, $J=7.1$ Hz), 7.42 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.14 (d, 2H, $J=8.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1166, 1201, 1242, 1341, 1488, 1516, 1592, 1613, 1732 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 462 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(12c) Acido 1-({4-metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.16 g) se sintetizó con un rendimiento de 85% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({4-metil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.20 g, 0.42 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 12 (12b) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1.3 mL, 1.3 mmoles).

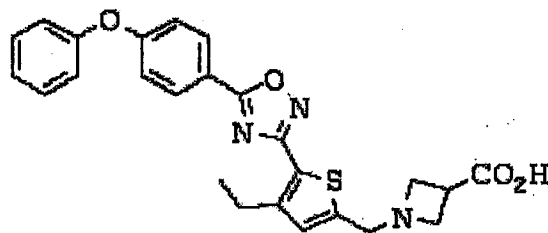
Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 2.61 (s, 3H), 3.77-3.86 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 2H), 4.50-4.58 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.15 (d, 4H, $J=8.6$ Hz), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.45 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.18 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1244, 1336, 1488, 1593, 1612, 3429 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 448 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 13

Acido 1-({4-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico



(13a) {4-Etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol

404
205

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 4-fenoxibenzoico (0.12 g, 0.53 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0.55 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), 5-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 mL, 1.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.17 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.88 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 3.05 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.83 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 4H), 7.20 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 8.12 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1248, 1353, 1490, 1496, 1515, 1588, 1612, 3356 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 379 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20

(13b) 1-({4-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando {4-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol (0.17 g, 0.44 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 13 (13a), tetrabromuro de carbono (0.19 g, 0.57 mmoles), trifenilfosfina (0.15 g, 0.57 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.10 g, 0.66 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.23 mL, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del

106

compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3 a 1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 89% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

5 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.03 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.30-3.40 (m, 3H), 3.59-3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 4H), 7.20 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 8.11 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

10 Espectro IR (película líquida): 1168, 1200, 1245, 1346, 1489, 1514, 1589, 1613, 1737 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 476 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

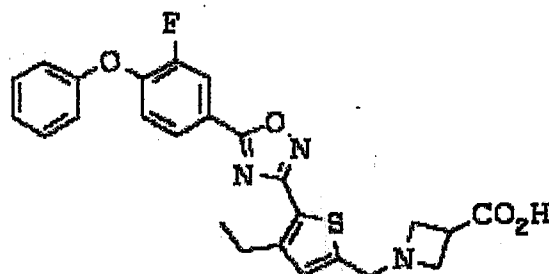
(13c) Acido 1-([4-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxílico

15 El compuesto del título (0.15 g) se sintetizó con un rendimiento de 86% como un sólido cristalino de color blanco utilizado al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-([4-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil]metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.180 g, 0.39 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 13 (13b) y una solución
20 acuosa 1N de hidróxido de sodio (1.2 ml, 1.2 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.09 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.76-3.87 (m, 1H), 4.33-4.45 (m, 2H), 4.45-4.57 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.15 (d, 4H, $J=9.0$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.32 (s, 1H), 7.45 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 8.17 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

25 Espectro IR (KBr): 1167, 1249, 1347, 1489, 1517, 1557, 1592, 1613, 3422 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 462 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 14**Acido 1-({4-etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico****(14a) {4-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-****tienil}metanol**

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-fluoro-4-fenoxibenzoico (0.12 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 11 (11e), 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0.53 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.10 g, 0.53 mmoles), 5-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.15 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.96 ml, 0.96 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 85% como un sólido cristalino de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.91 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 3.05 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.84 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 6.96 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J=8.4$ Hz, 1.4 Hz), 7.99 (dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 2.0 Hz).

Espectro IR (KBr): 1207, 1270, 1283, 1342, 1436, 1456, 1492, 1513, 1576, 1595, 3433 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 397($(\text{M}+\text{H})^+$).

WJ
708

(14b) 1-({4-etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
 5 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando
 {4-etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol (0.16 g, 0.40
 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 14 (14a), tetrabromuro de carbono (0.17 g,
 0.52 mmoles), trifenilfosfina (0.14 g, 0.52 mmoles), clorhidrato de 3-
 azetidincarboxilato de metilo (91 mg, 0.60 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina
 10 (0.21 mL, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del
 compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una
 columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y
 hexano (1:3 a 1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g)
 con un rendimiento de 77% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

15 Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz),
 3.02 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.31-3.40 (m, 3H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s,
 2H), 6.85 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 7.19 (t, 1H, J=7.4 Hz), 7.38 (t, 2H, J=7.4 Hz),
 7.87 (dt, 1H, J=9.0 Hz, 1.7Hz), 7.98 (dd, 1H, J=10.8 Hz, 2.2 Hz).

Espectro IR (película líquida): 1204, 1272, 1348, 1454, 1489, 1523,
 20 1559, 1590, 1737 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 494 ((M+H)⁺).

(14c) Acido 1-({4-etil-5-[5-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

25 El compuesto del título (0.11 g) se sintetizó con un rendimiento de
 77% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a
 aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({4-etil-5-[5-(3-fluoro-4-
 fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

407
209

(0.15 g, 0.30 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 14 (14b) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.9 mL, 0.9 mmoles).

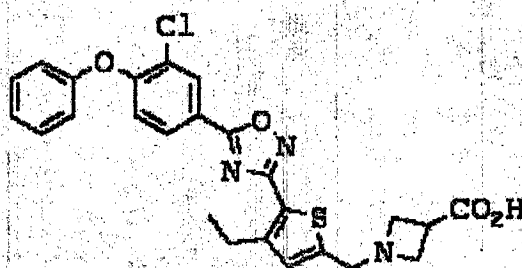
Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.31 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.09 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.44-4.58 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.09-7.20 (m, 3H), 7.23 (t, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.44 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J=9.0$ Hz), 8.04 (d, 1H, $J=10.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1201, 1275, 1349, 1491, 1515, 1556, 1591, 3427 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 480 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 15

Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico



(15a) Acido 3-cloro-4-fenoxibenzoico

El compuesto del título (0.95 g) se sintetizó con un rendimiento de 77% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (0.80 g, 5.0 mmoles), fenol (0.66 g, 7.0 mmoles), carbonato de potasio (1.7 g, 13 mmoles), 2-metil-2-buteno (2.7 mL, 25 mmoles), fosfato diácido de potasio (1.7 g, 13 mmoles) e hipoclorito de sodio (1.4 g, 15 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.87 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.05 (dd, 2H, $J=7.4$ Hz, 1.2 Hz), 7.21 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.39 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.88 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.0 Hz), 8.19 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

4103
A10

(15b) {5-[5-(3-Cloro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-

tienil}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-cloro-4-fenoxibenzoico (0.12 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 15 (15a), 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0.53 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.10 g, 0.53 mmoles), 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.15 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.96 mL, 0.96 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.17 g) con un rendimiento de 87% como un sólido cristalino de color amarillo pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.90 (t, 1H, $J=5.8$ Hz), 3.06 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.85 (d, 2H, $J=5.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 6.99 (s, 1H), 7.09 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.23 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.99 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.1 Hz), 8.31 (d, 1H, $J=2.1$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1242, 1265, 1393, 1480, 1591, 3250, 3335 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 413 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(15c) 1-([5-[5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-

tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando {5-[5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil}metanol (0.17 g, 0.41 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 15 (15b), tetrabromuro de carbono (0.18 g, 0.53 mmoles), trifenilfosfina (0.14 g, 0.53 mmoles), clorhidrato de 3-

410
211

azetidincarboxilato de metilo (93 mg, 0.62 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.21 mL, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 73% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.8$ Hz), 3.03 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.32-3.43 (m, 3H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.09 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.24 (t, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.43 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.2 Hz), 8.30 (d, 1H, $J=2.2$ Hz).

Espectro IR (película delgada): 1198, 1245, 1266, 1343, 1483, 1513, 1737 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 510 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15 (15d) Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.13 g) se sintetizó con un rendimiento de 88% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({5-[5-(3-cloro-4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.15 g, 0.29 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 15 (15c) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.87 mL, 0.87 mmoles).

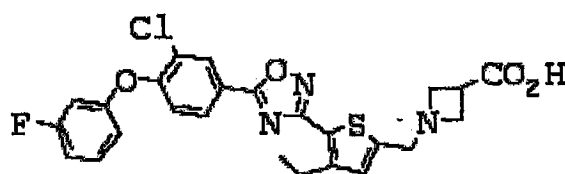
Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.31 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 3.09 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.48-4.59 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.07 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.13 (d, 2H, $J=7.8$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.45 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 8.06 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.2 Hz), 8.31 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1265, 1344, 1392, 1484, 1514, 1591, 1609, 3414 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 496 ((M+H)⁺).

EJEMPLO 16

Acido 1-[(5-{5-[3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



(16a) Acido 3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título (1.3 g) se sintetizó con un rendimiento de 79% como un sólido cristalino de color amarillo pálido al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (1.0 g, 6.3 mmoles), 2-fluorofenol (1.1 g, 9.5 mmoles), carbonato de potasio (2.2 g, 16 mmoles), 2-metil-2-butenol (3.0 ml, 28 mmoles), fosfato diácido de potasio (1.9 g, 14 mmoles), e hipoclorito de sodio (1.5 g, 17 mmoles).

Espectro ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.75-6.95 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.2 Hz), 8.23 (d, 1H, J=2.2 Hz).

Espectro IR (KBr): 1123, 1269, 1423, 1486, 1592, 1705, 2663, 2982, 3078 cm⁻¹.

Espectro de masas (EI⁺) m/z: 266 (M⁺).

(16b) (5-{5-[3-Cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 5 (5a) utilizando ácido 3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)benzoico (0.14 g, 0.53 mmoles) que se obtuvo en el

412
413

ejemplo 16 (16a), 1-hidroxibenzotriazol (0.086 g, 0.56 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.11 g, 0.56 mmoles), 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.51 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 mL, 1.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:8 a 5:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.17 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.89 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 3.06 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 4.86 (d, 2H, $J=5.9$ Hz), 6.75-6.97 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.33-7.40 (m, 1H), 8.04 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.0 Hz), 8.32 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 759, 958, 1120, 1269, 1393, 1480, 1603, 2928, 2973, 3334 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 431 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(16c) 1-[(5-{5-[3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando (5-{5-[3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metanol (0.15 g, 0.34 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 16 (16b), tetrabromuro de carbono (0.16 g, 0.51 mmoles), trifenilfosfina (0.13 g, 0.51 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.073 g, 0.51 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.14 mL, 0.84 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y

C43
AK

hexano (2:8 a 5:15) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 88% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.02 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.32-3.42 (m, 3H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.75-6.93 (m, 4H), 7.06 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 959, 1120, 1270, 1343, 1483, 1513, 1604, 1738, 2846, 2966 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 528 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(16d) Ácido 1-[(5-{5-[3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.14 g) se sintetizó con un rendimiento de 92% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-[(5-{5-[3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (0.16 g, 0.30 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 16 (16c), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.89 mL, 0.89 mmoles), y ácido acético (51 μL , 0.89 mmoles).

20

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.31 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 3.10 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.78-3.89 (m, 1H), 4.30-4.65 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 6.87-7.01 (m, 3H), 7.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.38 (s, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.12 (dd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.1 Hz), 8.33 (d, 1H, $J=2.1$ Hz).

Espectro IR (KBr): 769, 847, 959, 1118, 1231, 1272, 1344, 1393, 1447, 1486, 1514, 1552, 1603, 2969, 3429 cm^{-1} .

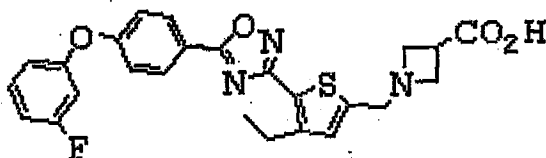
25

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 514 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 17

4/4
A15

Acido 1-[(4-etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



5

(17a) Acido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título (2.0 g) se sintetizó con un rendimiento de 96% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 4-fluorobenzaldehído (1.5 g, 12 mmoles), 3-fluorofenol (1.2 ml, 13 mmoles), carbonato de potasio (3.3 g, 24 mmoles), 2-metil-2-butenol (4.8 ml, 45 mmoles), fosfato diácido de potasio (3.1 g, 23 mmoles), e hipoclorito de sodio (2.5 g, 27 mmoles).

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.75-6.92 (m, 3H), 7.03 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.27-7.37 (m, 1H), 8.08 (d, 2H, $J=8.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1117, 1226, 1271, 1293, 1314, 1484, 1597, 1689, 2553, 2671, 2842, 2984 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 232 (M^+).

(17b) (4-Etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-

tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10f) utilizando 5-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), ácido 4-(3-fluorofenoxi)benzoico (0.13 g, 0.55 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 17 (17a), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.75 mL, 0.75 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando

415
416

una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7 a 5:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 73% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7.4$ Hz),
5 1.87 (br, 1H), 3.07 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 4.85 (d, 2H, $J=4.7$ Hz), 6.82 (dt, 1H, $J=7.4$
Hz, 2.3 Hz), 6.85-6.95 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.14 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.35-7.40 (m,
1H), 8.18 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1341, 1486, 1515, 1557, 1603, 3373 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 397 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(17c) 1-[4-etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando
15 (4-etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol (0.15 g,
0.38 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 17 (17b), tetrabromuro de carbono (0.15 g, 0.45 mmoles), trifenilfosfina (0.12 g, 0.45 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (86 mg, 0.57 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.19 mL, 1.1 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del
20 compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (5:5) para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 85% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.8$ Hz),
25 3.03 (q, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.33-3.40 (m, 4H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s,
2H), 6.80 (dt, 1H, $J=7.4$ Hz, 2.4 Hz), 6.86-6.94 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, $J=8.8$ Hz),
7.35 (q, 1H, $J=8.3$ Hz), 8.17 (d, 2H, $J=8.8$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1346, 1485, 1498, 1514, 1603, 1737 cm^{-1} .

416
417

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 494 ((M+H)⁺).

(17d) Acido 1-[(4-etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título (83 mg) se sintetizó con un rendimiento de 54% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 2 (2e) utilizando 1-[(4-etil-5-{5-[4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (0.16 mg, 0.32 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 17 (17c), hidróxido de litio monohidratado (30 mg, 0.71 mmoles), y ácido acético (39 µL, 0.71 mmoles).

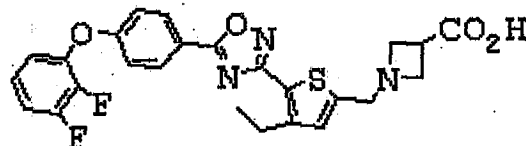
Espectro ¹HRMN (500 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=7.3 Hz), 3.07 (q, 2H, J=7.3 Hz), 3.34 (quinteto, 1H, J=8.8 Hz), 3.84-3.90 (m, 2H), 3.94-4.01 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 6.88-7.01 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 7.20 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.44 (q, 1H, J=7.8 Hz), 8.20 (d, 2H, J=8.8 Hz).

15 Espectro IR (KBr): 1224, 1273, 1342, 1498, 1514, 3428 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 480 ((M+H)⁺).

EJEMPLO 18

Acido 1-[(5-{5-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



25 (18a) Acido 4-(2,3-difluorofenoxi)benzoico

El compuesto del título (2.2 g) se sintetizó con un rendimiento de 94% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 4-fluorobenzaldehído (1.3 g, 10 mmoles), 2,3-difluorofenol (2.0 g, 15 mmoles), carbonato de potasio (2.8 g, 20

417
A10

mmoles), 2-metil-2-butenio (4.9 ml, 46 mmoles), fosfato diácido de potasio (3.1 g, 23 mmoles) e hipoclorito de sodio (2.5 g, 27 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.88-6.95 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 8.08 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

5 Espectro IR (KBr): 1170, 1249, 1297, 1498, 1603, 1678, 1703, 2565, 2683, 2839, 2991 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 250 (M^+).

(18b) (5-[5-[4-(2,3-Difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-

10 tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10f) utilizando 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), ácido 4-(2,3-
15 difluorofenoxi)benzoico (0.14 g, 0.55 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 18 (18a), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.75 mL, 0.75 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando
20 una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:8 a 3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.18 g) con un rendimiento de 88% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.04 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.84 (s, 2H), 6.90-7.13 (m, 5H), 8.14 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

25 Espectro IR (KBr): 1248, 1352, 1474, 1512, 1607, 1628, 3305 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 415 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

478
410

(18c) 1-[(5-{5-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando
5 (5-{5-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metanol (0.18 g, 0.43 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 18 (18b), tetrabromuro de carbono (0.17 g, 0.52 mmoles), trifenilfosfina (0.14 g, 0.52 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.10 g, 0.86 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.15 mL, 1.1 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del
10 compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (5:5) para obtener el compuesto del título (0.20 g) con un rendimiento de 91% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.28 (t, 3H, J=7.4 Hz),
15 3.03 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 4H), 8.16 (d, 2H, J=9.0 Hz).

Espectro IR (película líquida): 1250, 1346, 1476, 1498, 1512, 1557, 1608, 1737 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 512 ((M+H)⁺).

20

(18d) Acido 1-[(5-{5-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (77 mg) se sintetizó con un rendimiento de 38% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a
25 aquella mencionada en el ejemplo 2 (2e) utilizando 1-[(5-{5-[4-(2,3-difluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (0.20 g, 0.39 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 18 (18c), hidróxido de litio monohidratado (36 mg, 0.86 mmoles), y ácido acético (47 µL, 0.86 mmoles).

419
420

Espectro $^1\text{HRMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.07 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.40 (quinteto, 1H, $J=6.1$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J=10.2$ Hz), 4.13 (t, 2H, $J=9.8$ Hz), 4.44 (s, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.16-7.28 (m, 4H), 8.19 (d, 2H, $J=8.6$ Hz).

5 Espectro IR (KBr): 1498, 1511, 1607, 3320, 3444 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 498 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 19

1/2 oxalato del ácido 1-[(5-{5-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-

10 etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



(19a) Acido 4-(2-clorofenoxi)benzoico

El compuesto del título (1.0 g) se sintetizó con un rendimiento de 84% como un sólido cristalino de color blanco amarillento al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 4-fluorobenzaldehído (0.60 g, 5.0 mmoles), 2-clorofenol (0.90 g, 7.0 mmoles), carbonato de potasio (1.7 g, 13 mmoles), 2-metil-2-buteno (2.7 ml, 25 mmoles), fosfato diácido de potasio (1.7 g, 13 mmoles) e hipoclorito de sodio (1.4 g, 15 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.95 (d, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 7.20 (td, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 7.31 (td, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 7.50 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.08 (d, 2H, $J=8.9$ Hz).

25 (19b) (5-{5-[4-(2-Clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10f) utilizando 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g,

420
421

0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), ácido 4-(2-clorofenoxi)benzoico (0.14 g, 0.55 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 19 (19a), diciclohexilcarbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.75 mL, 0.75 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7 a 5:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 92% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.04 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.83 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J=1.2$ Hz, 7.8 Hz), 7.19 (dt, 1H, $J=1.2$ Hz, 7.4 Hz), 7.30 (dt, 1H, $J=1.2$ Hz, 7.4 Hz), 7.49 (dd, 1H, $J=1.2$ Hz, 7.8 Hz), 8.12 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1245, 1259, 1353, 1473, 1498, 1517, 1556, 1612, 3329 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 413 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(19c) 1-[(5-{5-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando (5-{5-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-4-etil-2-tienil)metanol (0.19 g, 0.46 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 19 (19b), tetrabromuro de carbono (0.18 g, 0.55 mmoles), trifenilfosfina (0.14 g, 0.55 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.10 g, 0.69 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.16 mL, 0.92 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (5:5) para obtener el

421
422

compuesto del título (0.21 g) con un rendimiento de 91% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.03 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.32-3.40 (m, 4H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.03 (d, 2H, $J=7.9$ Hz), 7.15 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, 7.8 Hz), 7.21 (dt, 1H, $J=1.6$ Hz, 7.4 Hz), 7.32 (dt, 1H, $J=1.6$ Hz, 7.4 Hz), 7.51 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, 7.8 Hz), 8.14 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (película líquida): 1475, 1514, 1557, 1581, 1613, 1737 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 510 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

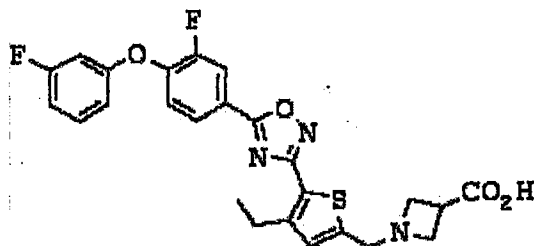
(19d) 1/2 oxalato del ácido 1-[(5-[5-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (140 mg) se sintetizó con un rendimiento de 67% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1g) utilizando 1-[(5-[5-[4-(2-clorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4-etil-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (0.21 g, 0.41 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 19 (19c), hidróxido de litio monohidratado (38 mg, 0.90 mmoles), ácido acético (49 μL , 0.90 mmoles), y ácido oxálico (18 mg, 0.20 mmoles).

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}+\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$ (5:1)) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.08 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.56 (quinteto, 1H, $J=7.4$ Hz), 4.25 (t, 2H, $J=10.2$ Hz), 4.29 (t, 2H, $J=10.2$ Hz), 4.58 (s, 2H), 7.08 (d, 2H, $J=9.0$ Hz), 7.24 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, 7.8 Hz), 7.30 (dt, 1H, $J=1.6$ Hz, 8.2 Hz), 7.42 (dt, 1H, $J=1.6$ Hz, 8.2 Hz), 7.57 (dd, 1H, $J=1.6$ Hz, 7.8 Hz), 8.17 (d, 2H, $J=9.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1475, 1497, 1515, 1613, 1665, 3418 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 496 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

427
23**EJEMPLO 20****Acido 1-[(4-etil-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico****(20a) Acido 3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)benzoico**

El compuesto del título (2.0 g) se sintetizó con un rendimiento de 84% como un sólido cristalino de color blanco amarillento al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 3,4-difluorobenzaldehído (1.4 g, 10 mmoles), 3-fluorofenol (1.6 g, 14 mmoles), carbonato de potasio (3.5 g, 25 mmoles), 2-metil-2-butenol (5.1 ml, 48 mmoles), fosfato diácido de potasio (3.3 g, 24 mmoles), e hipoclorito de sodio (2.6 g, 29 mmoles).

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6.76 (dt, 1H, $J=9.8$ Hz, 2.3 Hz), 6.82 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz), 6.88 (tdd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz, 0.8 Hz), 7.06 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.31 (td, 1H, $J=8.2$ Hz, 6.7 Hz), 7.86 (ddd, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.0 Hz, 1.2 Hz), 7.91 (dd, 1H, $J=11.0$ Hz, 2.0 Hz).

(20b) (4-Etil-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)benzoico (0.13 g, 0.53 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 20 (20a), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0.55 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), 5-([[(t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), y solución 1.0 M de fluoruro de

423
A2A

tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 mL, 1.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3) como el eluyente para obtener el
5 compuesto del título (0.18 g) con un rendimiento de 87% como un sólido cristalino de color amarillo pálido.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.30 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.89 (t, 1H, $J=6.3$ Hz), 3.06 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.86 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 6.79 (dt, 1H, $J=9.8$ Hz, 2.3 Hz), 6.84 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz), 6.90 (td, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz),
10 6.99 (s, 1H), 7.17 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.34 (td, 1H, $J=8.2$ Hz, 6.6 Hz), 7.96 (dt, 1H, $J=9.0$ Hz, 2.0 Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 2.0 Hz).

Espectro IR (KBr): 1127, 1277, 1354, 1488, 1516, 1558, 1607, 3318 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 415 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

15

(20c) 1-[(4-etil-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando
20 (4-etil-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol (0.18 g, 0.43 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 20 (20b), tetrabromuro de carbono (0.22 g, 0.65 mmoles), trifenilfosfina (0.17 g, 0.65 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (99 mg, 0.65 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0.22 mL, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del
25 compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3 a 1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.14 g) con un rendimiento de 64% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

CPK
425

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.28 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.03 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.32-3.43 (m, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.79 (dt, 1H, $J=9.8$ Hz, 2.3 Hz), 6.85 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.3 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.90 (td, 1H, $J=8.6$ Hz, 0.8 Hz), 7.17 (t, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.34 (td, 1H, $J=8.2$ Hz, 6.6 Hz), 7.95 (dt, 1H, $J=8.6$ Hz, 2.0 Hz), 8.02 (dd, 1H, $J=10.6$ Hz, 2.0 Hz).

Espectro IR (película líquida): 1128, 1200, 1275, 1348, 1451, 1486, 1513, 1605, 1737 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 512 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10 (20d) Acido 1-[(4-etil-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.11 g) se sintetizó con un rendimiento de 83% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-[(4-etil-5-{5-[3-fluoro-4-(3-fluorofenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (0.14 g, 0.27 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 20 (20c) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.81 mL, 0.81 mmoles).

20 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.31 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.10 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.75-3.87 (m, 1H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.50-4.59 (m, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.88-7.00 (m, 3H), 7.28 (t, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.34 (s, 1H), 7.37-7.47 (m, 1H), 8.02 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=11.0$ Hz).

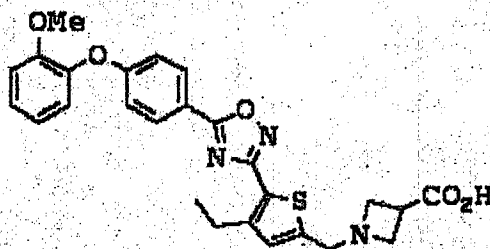
Espectro IR (KBr): 1130, 1278, 1488, 1515, 1607, 3434 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 498 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

EJEMPLO 21

1/2 oxalato del ácido 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



CPS
AV

(21a) Acido 4-(2-metoxifenoxi)benzoico

5 El compuesto del título (1.6 g) se sintetizó con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color blanco amarillento al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 10 (10e) utilizando 4-fluorobenzaldehído (1.2 g, 10 mmoles), 2-metoxifenol (1.7 g, 14 mmoles), carbonato de potasio (3.5 g, 25 mmoles), 2-metil-2-buteno (3.9 ml, 37 mmoles),
10 fosfato diácido de potasio (2.5 g, 19 mmoles) e hipoclorito de sodio (2.0 g, 22 mmoles).

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.80 (s, 3H), 6.93 (dd, 2H, J=8.6 Hz, 2.0 Hz), 6.99 (td, 1H, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.09 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 1.6 Hz), 7.23 (td, 1H, J=7.4 Hz, 1.6 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.6 Hz, 2.0Hz).
15

(21b) (4-Etil-5-{5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
20 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 4-(2-metoxifenoxi)benzoico (0.13 g, 0.53 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 21 (21a), 1-hidroxibenzotriazol (74 mg, 0.55 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.11 g, 0.55 mmoles), 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-etil-N'-hidroxitiofen-2-carboximidamida (0.16 g, 0.50
25 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 10 (10d), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 mL, 1.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:5) como el eluyente para obtener el

428

compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 72% como un sólido cristalino de color blanco amarillento.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.85 (t, 1H, $J=6.3$ Hz), 3.06 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.81 (s, 3H), 4.85 (d, 2H, $J=6.3$ Hz), 5 6.98 (s, 1H), 6.99-7.07 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 7.24 (dt, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.11 (dd, 2H, $J=9.0$ Hz, 2.0 Hz).

Espectro IR (KBr): 1228, 1262, 1354, 1497, 1513, 1612, 3316, 3379 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 409 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(21c) 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando 15 (4-etil-5-{5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metanol (0.14 g, 0.35 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 21 (21b), tetrabromuro de carbono (0.17 g, 0.53 mmoles), trifenilfosfina (0.14 g, 0.53 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (80 mg, 0.53 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.18 mL, 1.1 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del 20 compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:5 a 1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (89 mg) con un rendimiento de 50% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.27 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 25 3.03 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.31-3.41 (m, 3H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 4H), 7.11 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.24 (td, 1H, $J=7.4$ Hz, 1.6 Hz), 8.10 (dd, 2H, $J=9.0$ Hz, 2.2 Hz).

Espectro IR (película delgada): 1168, 1176, 1201, 1265, 1346, 1455, 1496, 1513, 1613, 1737 cm^{-1} .

UP
420

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 506 ((M+H)⁺).

(21d) 1/2 oxalato del ácido 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico

5 A una solución de 1-[(4-etil-5-{5-[4-(2-metoxifenoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxilato de metilo (86 mg, 0.17 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 21 (21c) en dioxano (3 ml) se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0.51 ml, 0.51 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de agitar, se
10 añadió ácido acético (29 µl, 0.51 mmoles) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, al residuo obtenido se le añadieron sucesivamente metanol (2 ml) y agua (1 ml) con agitación, y además se añadió una solución de ácido oxálico (8 mg, 0.09 mmoles) en metanol (0.5 ml), y luego la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. El sólido
15 de color blanco precipitado se recolectó mediante filtración utilizando un embudo Kiriama, se lavó con una mezcla de disolventes de agua y metanol (3:7) y se secó in vacuo para obtener el compuesto del título (63 mg) con un rendimiento de 69% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 1.30 (t, 3H, J=6.8
20 Hz), 3.09 (q, 2H, J=6.8 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76-3.89 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.50-4.61 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.98-7.07 (m, 3H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.27 (t, 1H, J=6.6 Hz), 7.34 (s, 1H), 8.12 (d, 2H, J=8.6 Hz).

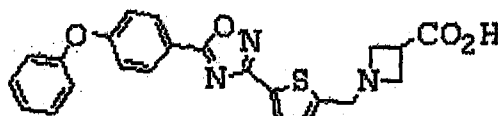
Espectro IR (KBr): 1233, 1265, 1346, 1497, 1515, 1614, 3422 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 492 ((M+H)⁺).

25

EJEMPLO 22

Acido 1-[(3-etil-5-{5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il}-2-tienil)metil]azetidina-3-carboxílico



428
429

(22a) [5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etil-2-tienil]metanol

5 A una solución de 5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etiltiofen-2-carboxaldehído que se obtuvo en el ejemplo 10 (10b) (1.5 g, 5.8 mmoles) en metanol (10 mL) se le añadieron lentamente borohidruro de sodio (0.22 g, 5.8 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. Después de agitar, el disolvente se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, una
10 solución del residuo obtenido en éter se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla
15 de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:4 a 3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título puro (1.4 g) con un rendimiento de 94% como un producto oleoso incoloro.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 1.18 (t, 3H, J=7.4 Hz), 2.57 (q, 2H, J=7.4 Hz), 4.71 (d, 2H, J=5.9 Hz), 4.80 (s, 2H),
20 6.72 (s, 1H).

Espectro IR (película líquida): 1075, 1149, 1255, 1362, 1390, 1463, 3352 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 285 ((M-H)⁺).

25 (22b) 4-Etil-5-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofen-2-carboxaldehído

A una solución de [5-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-etil-2-tienil]metanol (1.4 g, 5.3 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 22 (22a) en diclorometano (10 ml) se le añadieron sucesivamente 3,4-dihidro-2H-pirano (0.58

42/10

ml, 6.4 mmoles) y ácido p-toluensulfónico (10 mg, 0.04 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (5 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla

5 resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano

10 (6.4 ml, 6.4 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del

15 residuo obtenido en diclorometano (30 ml) se le añadieron tamices moleculares 4A (10 g), y después de enfriar a 0°C, se añadió adicionalmente dicromato de piridinio (3.3 g, 8.7 mmoles) a la mezcla resultante con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de agitar, se añadió éter (150 ml) a la mezcla de reacción con agitación, y los materiales insolubles se

20 removieron mediante filtración con gel de sílice. El filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 2:8) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.97 g) con un rendimiento de 78% como un

25 producto oleoso incoloro.

Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.23 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.50-1.92 (m, 6H), 2.61 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.84-3.92 (m, 1H), 4.65 (d, 1H, $J=13.5$ Hz), 4.74 (t, 1H, $J=3.5$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J=13.5$ Hz), 7.55 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

C130
AB1

Espectro IR (película líquida): 1023, 1036, 1121, 1158, 1454, 1670, 2873, 2942, 3440 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 254 (M^+).

5 (22c) 4-Etil-5-[(tetrahydro-2h-piran-2-iloxi)metil]tiofen-2-carbonitrilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1c) utilizando 4-etil-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofen-2-carbonitrilo (0.97 g, 3.6 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 22 (22b), clorhidrato de hidroxilamina (0.29 g, 3.9 mmoles), trietilamina (1.1 mL, 7.2 mmoles), y N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0.87 g, 3.9 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 10:90) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.86 g) con un
10
15 rendimiento de 95% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.19 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.52-1.90 (m, 6H), 2.58 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 4.62 (d, 1H, $J=13.3$ Hz), 4.71 (t, 1H, $J=3.3$ Hz), 4.84 (d, 1H, $J=13.3$ Hz), 7.38 (s, 1H).

20 Espectro IR (película líquida): 903, 1024, 1036, 1066, 1077, 1123, 1174, 1201, 1342, 1454, 2216, 2873, 2942 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 251 (M^+).

25 (22d) 4-Etil-N'-hidroxi-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofen-2-carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 4-etil-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofen-2-carbonitrilo (0.86 g, 3.4 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 22 (22c) y una solución acuosa al 50% de

432
432

hidroxilamina (0.5 mL). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:3 a 5:5) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.96 g) con un
5 rendimiento de 98% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.20 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.47-1.89 (m, 6H), 2.59 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.61 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 4.71 (t, 1H, $J=3.3$ Hz), 4.80 (d, 1H, $J=12.9$ Hz), 4.82 (br, 2H), 7.07 (s, 1H), 7.23 (br, 1H).

10 Espectro IR (película líquida): 1022, 1117, 1344, 1390, 1588, 1635, 2872, 2942, 3353 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 285 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(22e) 3-{4-Etil-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]-2-tienil}-5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol
15

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 5 (5a) utilizando ácido 4-fenoxibenzoico (0.16 g, 0.73 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (0.12 g, 0.76 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.15 g, 0.76
20 mmoles), 4-etil-N'-hidroxi-5-[(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil]tiofen-2-carboximidamida (0.17 g, 0.69 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 22 (22d) y fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 14 ml, 1.4 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así
25 obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 2:8) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.25 g) con un rendimiento de 78% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400M Hz, CDCl_3) δ ppm: 1.26 (t, 3H, $J=7.6$ Hz), 1.50-1.93 (m, 6H), 2.65 (q, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.55-3.61 (m, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H),

C432
233

4.69 (d, 1H, J=12.9 Hz), 4.77 (t, 1H, J=3.5 Hz), 4.88 (d, 1H, J=12.9 Hz), 7.07-7.12 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, J=9.0 Hz).

Espectro IR (película líquida): 761, 1022, 1167, 1245, 1488, 1589,
5 1613, 2872, 2940 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 463 ((M+H)⁺).

(22f) {3-Etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol

A una solución de 3-{4-etil-5-[(tetrahidro-2H-pirán-2-iloxi)metil]-2-tienil}-5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (0.25 g, 0.54 mmoles) que se obtuvo en el
10 ejemplo 22 (22e) en etanol (5 ml) se añadió p-toluensulfonato de piridinio (0.014 g, 0.54 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a 60°C por 4 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) para detener la reacción y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución
15 acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 92% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (t, 3H, J=7.6 Hz),
20 1.79 (t, 1H, J=5.9 Hz), 2.67 (q, 2H, J=7.6 Hz), 4.83 (d, 2H, J=5.9 Hz), 7.07-7.12 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 8.15 (d, 2H, J=8.6 Hz).

Espectro IR (KBr): 760, 998, 1232, 1422, 1487, 1579, 1591, 1615,
2964, 3452 cm^{-1} .

25 Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 379 ((M+H)⁺).

433
AB

(22g) 1-({3-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1f) utilizando
5 {3-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metanol (0.19 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 22 (22f), tetrabromuro de carbono (0.33 g, 0.99 mmoles), trifenilfosfina (0.26 g, 0.99 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.11 g, 0.75 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0.22 mL, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del
10 título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:8 a 4:6) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.17 g) con un rendimiento de 72% como un sólido cristalino de color amarillo pálido.

Espectro ¹HRMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.23 (t, 3H, J=7.6 Hz),
15 2.61 (q, 2H, J=7.6 Hz), 3.33-3.41 (m, 3H), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 7.06-7.12 (m, 4H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.14 (d, 2H, J=8.8 Hz).

Espectro IR (KBr): 1167, 1249, 1367, 1490, 1589, 1736, 2963 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 476 ((M+H)⁺).

20

(22h) Acido 1-({3-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.16 g) se sintetizó con un rendimiento de 95% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a
25 aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({3-etil-5-[5-(4-fenoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-2-tienil}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.17 g, 0.36 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 22 (22g), una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (1.1 mL, 1.1 mmoles), y ácido acético (62 µL, 1.1 mmoles).

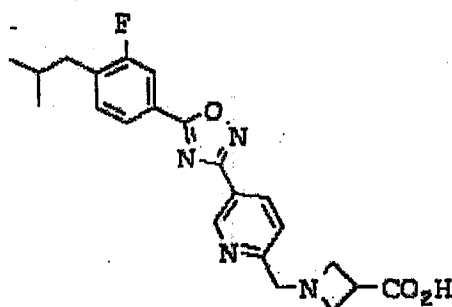
Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 1.29 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 2.78 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.75-3.86 (m, 1H), 4.30-4.60 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.11-7.17 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H).

5 Espectro IR (KBr): 761, 1170, 1241, 1368, 1487, 1591, 1614, 2969, 3536 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 462 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

EJEMPLO 23

10 Acido 1-({5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico



15 (23a) 5-Bromo-2-({[t-butil(dimetil)silil]oxil}metil)piridina

A una solución de 5-bromo-2-formilpiridina (4.6 g, 25 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0.93 g, 25 mmoles) a 0°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después de evaporar el disolvente in vacuo, el residuo obtenido se diluyó con éter, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido e imidazol (3.4 g, 49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió cloruro de t-butildimetilsililo (4.1 g, 27 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el

438
236
13

producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:49 a 1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (6.8 g) con un rendimiento de 90% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.12 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 4.78 (s, 2H), 7.42 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.82 (dd, 1H, $J=2.3$ Hz, 8.6 Hz), 8.56 (d, 1H, $J=2.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1008, 1104, 1258, 1377, 1471, 1578 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 302 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(23b) 6-([t-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]nicotinonitrilo

Una solución de 5-bromo-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]piridina (0.30 g, 1.0 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23a), cianuro de zinc (0.18 g, 1.5 mmoles), bis(dibencilidenacetona)paladio (18 mg, 0.02 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (44 mg, 0.08 mmoles) en N-metil-2-pirrolidinona (4 ml) se agitó a 100°C por 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.23 g) con un rendimiento de 93% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.14 (s, 6H), 0.96 (s, 9H), 4.87 (s, 2H), 7.67 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.98 (dd, 1H, $J=2.0$ Hz, 8.2 Hz), 8.78 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1110, 1254, 1470, 1594, 2230 cm^{-1} .

438
2134

título (0.12 g) con un rendimiento de 77% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (t, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.58 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.6 Hz).

(23f) {5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-fluoro-4-isobutilbenzoico (0.12 g, 0.63 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23e), 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0.66 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.13 g, 0.66 mmoles), 6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida (0.17 g, 0.60 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23c), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.2 mL, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:3 a 1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 80% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.62 (bs, 1H), 1.91-2.04 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 4.87 (s, 2H), 7.36 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.44 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 9.34 (d, 1H, $J=1.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1030, 1128, 1394, 1500, 1560, 1594, 1612, 3170 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 328 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

439
A40

(23g) 1-([5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il]metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

{5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol (0.16 g, 0.47 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23f), tetrabromuro de carbono (0.23 g, 0.71 mmoles), y trifenilfosfina (0.19 g, 0.71 mmoles) se disolvieron en diclorometano (6 ml) a 0°C y se agitaron a la misma temperatura por 10 minutos. Después de agitar, la mezcla de reacción se evaporó in vacuo, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:6) para obtener el intermediario de la reacción. Subsecuentemente, a una solución del intermediario de la reacción obtenido en diclorometano (7 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.11 g, 0.71 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.25 ml, 1.4 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 13 horas. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (2 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:12) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.12 g) con un rendimiento de 59% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.90-2.04 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.48 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.66 (t, 2H, J=7.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=10.0 Hz, 1.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.39 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.1 Hz), 9.30 (d, 1H, J=1.2 Hz).

Espectro IR (KBr): 1218, 1340, 1373, 1398, 1500, 1559, 1729 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 425 ((M+H)⁺).

(23h) Acido 1-({5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título (90 mg) se sintetizó con un rendimiento de 81% como un sólido cristalino de color blanco utilizando 1-({5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.12 g, 0.27 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23g) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.81 mL, 0.81 mmoles) al conducir la reacción similar a
10 aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e).

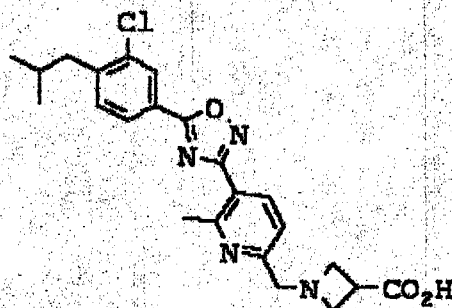
Espectro ¹HRMN (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.65 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.47 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J=9.8 Hz), 7.99 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=8.2 Hz), 9.34 (s, 1H).

15 Espectro IR (KBr): 1129, 1344, 1367, 1399, 1500, 1602, 1627, 2128, 2958 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 411 ((M+H)⁺).

EJEMPLO 24

20 Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico



25 (24a) 2-(Metiltio)-6-{[(trisisopilsilil)oxil]metil}nicotinonitrilo

A una solución de 6-formil-2-(metiltio)nicotinonitrilo (1.0 g, 5.6 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió lentamente borohidruro de sodio a 0°C

412

con agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 10 minutos. Después de evaporar el disolvente in vacuo, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido e imidazol (0.76 g, 11 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió cloruro de triisopropilsililo (1.3 ml, 6.2 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 3:97) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.7 g) con un rendimiento de 91% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10 (d, 18H, $J=6.6$ Hz), 1.18-1.25 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1372, 1423, 1552, 1573, 2220 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 337 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24b) 2-(Metilsulfonil)-6-[[triisopropilsilil]oxi]metil}nicotinonitrilo

A una solución de 2-(metiltio)-6-[[triisopropilsilil]oxi]metil}nicotinonitrilo (1.5 g, 4.5 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24a) en etanol (10 ml) se le añadió ácido m-clorobenzoico (2.3 g, 14 mmoles) a 0°C con agitación, y después de elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó por 3 horas y luego se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en éter

942
243

(20 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (10 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:8 a 3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.7 g) con un rendimiento de 100% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.12 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.19-1.28 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 7.99 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1317, 1384, 1463, 1585, 2237 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 369 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24c) 2-Metil-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo

A una solución de 2-(metilsulfonil)-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo (0.80 g, 2.2 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24b) en éter (10 ml) se le añadió una solución 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (1.5 ml, 4.4 mmoles) a -78°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 1 hora. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 1:9)

443
2441

como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.64 g) con un rendimiento de 95% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 18H, $J=6.6$ Hz), 1.18-1.26 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1128, 1410, 1463, 1567, 1590, 2227 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 305 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24d) N'-Hidroxi-2-metil-6-(((trisisopropilsilil)oxi]metil}piridina-3-

10 carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 2-metil-6-(((trisisopropilsilil)oxi]metil}nicotinonitrilo (0.63 g, 2.1 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24c) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (0.5 mL). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) para obtener el compuesto del título (0.61 g) con un rendimiento de 86% como un sólido cristalino de color blanco.

20 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.15-1.26 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.79 (brs, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1124, 1462, 1579, 1597, 1644, 3050, 3337, 3449 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 338 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

(24e) (4-Bromo-2-clorofenil)metanol

A una solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (3.1 g, 13.2 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución 1.0 M del complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (13.8 ml, 13.8 mmoles) a 0°C con

444
245

agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 20 minutos, y después de elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente por 4 horas. Después de agitar, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla

5 resultante se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una

10 columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9 a 7:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.8 g) con un rendimiento de 97% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 7.36 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.73 (d, 2H, $J=6.3$ Hz),

15 1.90 (t, 1H, $J=6.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1036, 1063, 1385, 1469, 1561, 1586, 3239 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 220 (M^+).

(24f) 4-Bromo-2-clorobenzaldehído

20 A una solución de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (2.8 g, 12.8 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24e) en diclorometano (50 ml) se le añadió dicromato de piridinio (7.2 g, 19.2 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de agitar, se añadió éter (250 ml) a la mezcla de reacción bajo agitación, y la mezcla resultante

25 se filtró con Celite. El filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:20) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.0 g, rendimiento: 70%) como un sólido cristalino de color blanco.

445
246

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.55 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.66 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 10.42 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1201, 1374, 1577, 1693 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 218 (M^+).

5

(24g) 4-Bromo-2-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23d) utilizando yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (5.4 g, 12.6 mmoles), t-butoxido de potasio (1.5 g, 13.5 mmoles) y 4-bromo-2-clorobenzaldehído (2.0 g, 9.0 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24f). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 6:94) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.1 g) con un rendimiento de 94% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.74 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 7.53 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (película delgada): 1045, 1083, 1373, 1468, 1579 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 244 (M^+).

20

(24h) Acido 3-cloro-4-isobutilbenzoico

El compuesto del título (1.5 g) se sintetizó con un rendimiento de 99% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23e) utilizando 4-bromo-2-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno (2.1 g, 8.5 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24g), solución 1.6 M de n-butilitio en hexano (5.6 mL), y 5% de platino sobre carbón (200 mg).

25

445
447

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.68 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 8.08 (s, 1H).

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 212(M^+).

5

(24i) {5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico (0.11 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24h), 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0.53 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.10 g, 0.53 mmoles), N'-hidroxi-2-metil-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24d), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.96 ml, 0.96 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.95 (s, 3H), 3.87 (t, 1H, $J=4.9$ Hz), 4.81 (d, 2H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.21 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

25

Espectro IR (KBr): 1332, 1407, 1454, 1591, 3238 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 358 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

447
248

(24i) 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metanol (0.15 g, 0.42 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24i), tetrabromuro de carbono (0.22 g, 0.67 mmoles), trifenilfosfina (0.18 g, 0.67 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (96 mg, 0.63 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.22 ml, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1 a 2:1 o 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.11 g) con un rendimiento de 58% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.70 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.91 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.32 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.9 Hz), 8.21 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1203, 1332, 1405, 1438, 1450, 1589, 1735, 2957 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 455 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24k) Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (76 mg) se sintetizó con un rendimiento de 72% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.11

448
449

g, 0.24 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24j) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.72 mL, 0.72 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.98 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.93 (s, 3H), 3.83-3.94 (m, 1H),
5 4.46-4.58 (m, 2H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1335, 1385, 1568, 1589, 1611, 3412, 3480 cm^{-1} .

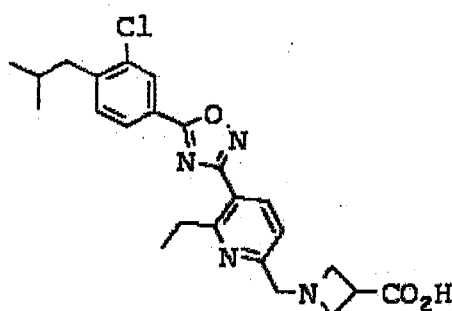
Espectro de masas (FAB^+) m/z : 441 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

EJEMPLO 25

Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

15



(25a) 2-Etil-6-{[(trisisopropilsilil)oxi]metil}nicotinonitrilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
20 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 24 (24c) utilizando 2-(metilsulfonil)-6-{[(trisisopropilsilil)oxi]metil}nicotinonitrilo (0.78 g, 2.1 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24b) y una solución 3.0 M de bromuro de etilmagnesio en éter (1.4 ml, 4.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una
25 columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.65 g) con un rendimiento de 97% como un sólido cristalino de color blanco.

449
470

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.16-1.25 (m, 3H), 1.34 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.02 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.94 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1125, 1409, 1464, 1564, 1587, 2227 cm^{-1} .

5 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 319 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(25b) 2-Etil-N'-hidroxi-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
10 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 2-etil-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo (0.75 g, 2.4 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25a) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (0.5 mL). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando
15 una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7 a 1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.80 g) con un rendimiento de 95% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.16-1.24 (m, 3H), 1.28 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.93 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.80 (brs, 2H),
20 4.93 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.08 (br, 1H).

Espectro IR (KBr): 1120, 1385, 1404, 1462, 1573, 1596, 1637, 3161, 3282, 3362 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 352 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25 (25c) {5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico (0.10 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en

C-10
201

el ejemplo 24 (24h), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0.51 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0.51 mmoles), 2-etil-N'-hidroxi-6-
5 {{{(trisisopropilsilil)oxi]metil}piridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.46 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25b), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.92 ml, 0.92 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color
10 blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.38 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.09 (t, 1H, $J=4.7$ Hz), 4.82 (d, 2H, $J=4.7$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.21 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J=8.3$ Hz).
15

Espectro IR (KBr): 1324, 1442, 1451, 1567, 1587, 3286, 3366 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 372 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(25d) 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo
20

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metanol (0.15 g, 0.40 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25c), tetrabromuro de
25 carbono (0.27 g, 0.80 mmoles), trifenilfosfina (0.21 g, 0.80 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (91 mg, 0.60 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.21 ml, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1

a 2:1 o 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 83% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.26 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.24 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.30 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.00 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz), 8.20 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1179, 1203, 1405, 1449, 1589, 1740 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(25e) Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.10 g) se sintetizó con un rendimiento de 71% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.15 g, 0.32 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25d) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.96 mL, 0.96 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm 0.98 (d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.95-2.09 (m, 1H), 2.74 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.47-4.60 (m, 2H), 4.67-4.78 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=7.4$), 8.08 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1337, 1389, 1397, 1589, 1611, 3432 cm^{-1} .

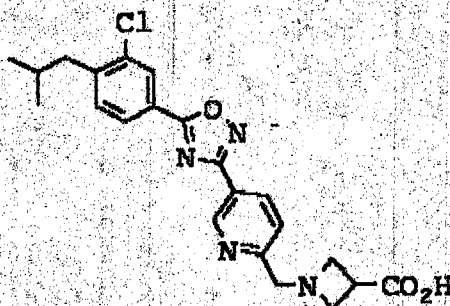
Espectro de masas (FAB^+) m/z : 455 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

EJEMPLO 26

Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

4B



5

(26a) {5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-

il]metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico (0.13 g, 0.61 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24h), 1-hidroxibenzotriazol (86 mg, 0.64 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.12 g, 0.64 mmoles), 6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.58 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23c), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.2 ml, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:3 a 1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 94% como un sólido cristalino de color blanco.

20

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.98 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.62 (bs, 1H), 4.87 (s, 2H), 7.39 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.03 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.23 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.44 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.2 Hz), 9.34 (d, 1H, $J=1.2$ Hz).

25

Espectro IR (KBr): 1336, 1393, 1411, 1488, 1607, 3213, 3353, 3436 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 344 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

453
254

(26b) 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-

il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol (0.18 g, 0.54 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 26 (26a), tetrabromuro de carbono (0.36 g, 1.1 mmoles), trifenilfosfina (0.28 g, 1.1 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.12 g, 0.81 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.28 mL, 1.6 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:1 a 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 61% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.7$ Hz), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.70 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.33-3.46 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.65 (t, 2H, $J=7.6$), 3.72 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.99 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.19 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.36 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 9.28 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1207, 1339, 1352, 1389, 1486, 1605, 1738 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 441 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(26c) Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.12 g) se sintetizó con un rendimiento de 90% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.14 g, 0.32 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 26 (26b) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.96 mL, 0.96 mmoles).

489
216

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.98 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.94-2.07 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.49-4.60 (m, 2H), 4.60-4.70 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.50 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.25 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 9.35 (s, 1H).

5 Espectro IR (KBr): 1368, 1403, 1569, 1587, 1605, 3431 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 427 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

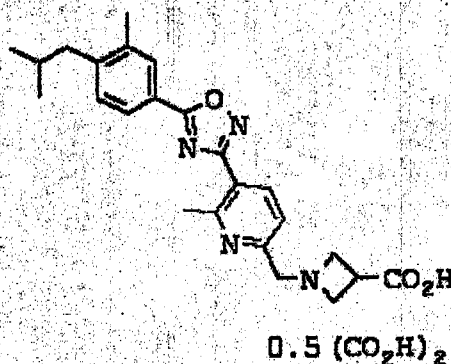
EJEMPLO 27

1/2 oxalato del ácido 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-

10

metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

15



(27a) (4-Bromo-2-metilfenil)metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 24 (24e) utilizando ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (4.0 g, 19 mmoles) y una solución 1.0 M del complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (20 ml, 20 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:19 a 3:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (3.7 g) con un rendimiento de 99% como un producto oleoso incoloro.

25

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.60 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 2.32 (s, 3H), 4.65 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 7.23 (d, 1H, $J=8.6$ Hz), 7.32-7.36 (m, 2H).

457
206

Espectro IR (película delgada): 1006, 1040, 1396, 1454, 1483, 1594, 3328 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 200 (M^+).

5 (27b) 4-Bromo-2-metilbenzaldehído

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 24 (24f) utilizando (4-bromo-2-metilfenil)metanol (3.7 g, 19 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27a) y dicromato de piridinio (11 g, 28 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:19 a 1:4) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.4 g) con un rendimiento de 64% como un producto oleoso incoloro.

15 Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.65 (s, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.66 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 10.25 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1288, 1301, 1588, 1686 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 198 (M^+).

20 (27c) 4-Bromo-2-metil-1-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23d) utilizando yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (7.2 g, 17 mmoles), t-butoxido de potasio (2.0 g, 18 mmoles), y 4-bromo-2-metilbenzaldehído (2.4 g, 12 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27b). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 6:94) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.2 g) con un rendimiento de 84% como un producto oleoso incoloro.

456
457

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.67 (d, 3H, $J=1.2$ Hz), 1.89 (d, 3H, $J=1.6$ Hz), 2.19 (s, 3H), 6.09 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.23 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 7.28 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (película delgada): 1444, 1478, 1587 cm^{-1} .

5 Espectro de masas (EI^+) m/z : 224 (M^+).

(27d) Ácido 4-isobutil-3-metilbenzoico

El compuesto del título (1.4 g) se sintetizó con un rendimiento de 95% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a
10 aquella mencionada en el ejemplo 23 (23e) utilizando 4-bromo-2-metil-1-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno (2.2 g, 9.8 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27c), solución 1.6 M de *n*-butillitio en hexano (6.5 mL, 10 mmoles), y 10% de paladio sobre carbón (200 mg).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.94 (d, 6H, $J=6.3$ Hz),
15 1.84-1.96 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.54 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.88 (s, 1H).

(27e) {5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metanol

20 El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 4-isobutil-3-metilbenzoico (96 mg, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27d), 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0.53 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.10 g, 0.53 mmoles), *N*'-hidroxi-2-metil-
25 6-[[[(trisisopropilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24d) y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.96 mL, 0.96 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de

957
450

disolventes de acetato de etilo y hexano (1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 91% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.6$ Hz),
 5 1.87-1.98 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.95 (s, 3H), 3.92 (bs, 1H),
 4.81 (s, 2H), 7.24 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz,
 1.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, $J=8.2$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1334, 1445, 1460, 1557, 3204, 3445 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 338 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(27f) 1-([5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il]metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando
 15 {5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metanol (0.14 g, 0.43 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27e),
 tetrabromuro de carbono (0.29 g, 0.86 mmoles), trifenilfosfina (0.23 g, 0.86 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (98 mg, 0.65 mmoles), y
 N,N-diisopropiletilamina (0.22 ml, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin
 20 purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía
 sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:1 a 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.12 g) con un rendimiento de 66% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.6$ Hz),
 25 1.88-1.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.91 (s, 3H), 3.36-3.44 (m,
 1H), 3.47 (t, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.65 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.27
 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz), 7.99 (s,
 1H), 8.33 (d, 1H, $J=8.2$ Hz).

488
489

Espectro IR (película líquida): 1176, 1202, 1336, 1561, 1592, 1739 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 435 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

5 (27g) 1/2 oxalato del ácido 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.10 g) se sintetizó con un rendimiento de 78% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 21 (21d) utilizando 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo, (0.12 g, 0.28 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27f), una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0.84 ml, 0.84 mmoles), ácido acético (48 μl , 0.84 mmoles), y ácido oxálico (13 mg, 0.14 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.93 (s, 3H), 3.84-3.96 (m, 1H), 4.46-4.56 (m, 2H), 4.62-4.74 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.99 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 8.03 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=8.2$ Hz).

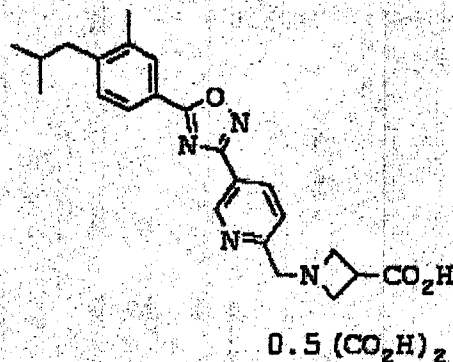
Espectro IR (KBr): 1337, 1382, 1565, 1588, 1618, 3410 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 421 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20

EJEMPLO 28

1/2 oxalato del ácido 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico



4789
460

5

(28a) {5-[5-(4-Isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 4-isobutil-3-metilbenzoico (0.12 g, 0.61 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27d), 1-hidroxibenzotriazol (86 mg, 0.64 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.12 g, 0.64 mmoles), 6-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.58 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23c), y fluoruro de tetrabutilamonio (una solución 1.0 M en tetrahidrofurano, 1.2 ml, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:3 a 1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.19 g) con un rendimiento de 99% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.65 (bs, 1H), 1.84-1.97 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.58 (d, 2H, J=7.0 Hz), 4.87 (s, 2H), 7.28 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.96 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.00 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.4 Hz), 9.35 (d, 1H, J=2.4 Hz).

Espectro IR (KBr): 1066, 1394, 1559, 1612, 3203 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 324 ((M+H)⁺).

9/6/0
A61(28b) 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]}piridin-2-il}{metil}azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]}piridin-2-il}metanol (0.19 g, 0.58 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 28 (28a), tetrabromuro de carbono (0.39 g, 1.2 mmoles), trifenilfosfina (0.30 g, 1.2 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.13 mg, 0.87 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.30 ml, 1.7 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1 a 2:1 o 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 60% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.7$ Hz), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.34-3.44 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J=7.6$), 3.72 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 7.25 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.97 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 9.28 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1191, 1208, 1224, 1388, 1732 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 421 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(28c) 1/2 oxalato del ácido 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]}piridin-2-il){metil}azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.13 g) se sintetizó con un rendimiento de 83% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 21 (21d) utilizando 1-({5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]}piridin-2-il){metil}azetidina-3-carboxilato de metilo (0.14 g, 0.34 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 28 (28b), una solución acuosa

261
262

1 N de hidróxido de sodio (1.0 mL, 1.0 mmoles), ácido acético (58 μ L, 1.0 mmoles), y ácido oxálico (15 mg, 0.17 mmoles).

Espectro ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.98 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.61 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.84-3.95 (m, 1H),
5 4.28-4.60 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.00 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.04 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 9.34 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1343, 1366, 1398, 1591, 1606, 3431 cm^{-1} .

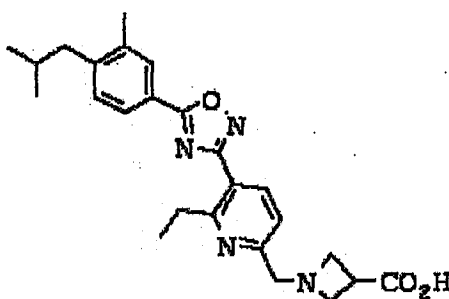
Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 407 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

EJEMPLO 29

Acido 1-({6-etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

15



(29a) {6-Etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol

20

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 4-isobutil-3-metilbenzoico (92 mg, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 27 (27d), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0.51 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0.51 mmoles), 2-etil-N'-hidroxi-6-
25 {[(triisopropilsilil)oxi]metil}piridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.46 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25b), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.92 ml, 0.92 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de

224
462
463

acetato de etilo y hexano (1:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 93% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.3$ Hz),
5 1.37 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.29
(q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.14 (bs, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.21 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.28 (d, 1H,
 $J=7.8$ Hz), 7.95 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 7.99 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, $J=8.2$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1071, 1322, 1342, 1454, 1556, 1591, 3266, 3342
 cm^{-1} .

10 Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 352 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(29b) 1-({6-etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
15 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g)
utilizando {6-etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol
(0.15 g, 0.42 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 29 (29a), tetrabromuro de
carbono (0.28 g, 0.84 mmoles), trifenilfosfina (0.22 g, 0.84 mmoles), clorhidrato de
3-azetidincarboxilato de metilo (96 mg, 0.63 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina
20 (0.22 ml, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto
del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de
gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1
a 2:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.13 g) con un
rendimiento de 71% como un producto oleoso incoloro.

25 Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.3$ Hz),
1.33 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.87-1.97 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.57 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.24
(q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.33-3.44 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J=7.6$),
3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.27 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.29 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.95 (d,
1H, $J=7.8$ Hz), 7.99 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, $J=8.2$ Hz).

463
26A

Espectro IR (película líquida): 1176, 1202, 1340, 1560, 1591, 1739 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 449 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

5 (29c) Acido 1-({6-etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.10 g) se sintetizó con un rendimiento de 82% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({6-etil-5-[5-(4-isobutil-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.13 g, 0.29 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 29 (29b) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.87 mL, 0.87 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.36 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.89-2.00 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.61 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.84-3.95 (m, 1H), 4.47-4.61 (m, 2H), 4.61-4.73 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.35 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.02 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=8.2$ Hz).

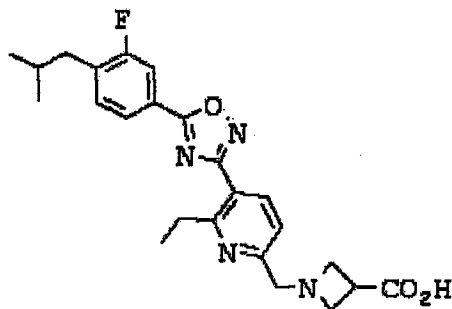
Espectro IR (KBr): 1327, 1338, 1400, 1563, 1590, 1617, 3451 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 435 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

20

EJEMPLO 30

Acido 1-({6-etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico



464
465

5 (30a) {6-Etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-fluoro-4-isobutilbenzoico (0.11 g, 0.54 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23e), 1-hidroxibenzotriazol (86 mg, 0.56 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.11 g, 0.56 mmoles), 2-etil-N'-hidroxi-6-[[[(triisopropilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboximidamida (0.18 g, 0.51 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25b), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.0 ml, 1.0 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:8 a 4:6) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.13 g) con un rendimiento de 74% como un sólido cristalino de color blanco.

20 Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.7$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.61 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.28 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.09 (br, 1H), 4.80 (s, 2H), 7.19 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.32 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

25 Espectro IR (KBr): 762, 899, 1078, 1427, 1453, 1509, 1568, 1593, 2957, 3294 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 356 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

460
266

(30b) 1-({6-etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {6-etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol (0.13 g, 0.38 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 30 (30a), tetrabromuro de carbono (0.25 g, 0.75 mmoles), trifenilfosfina (0.20 g, 0.75 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (78 mg, 0.51 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.15 ml, 0.86 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7 a 7:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.11 g) con un rendimiento de 69% como un producto oleoso de color amarillo pálido.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.33 (t, 3H, J=7.4 Hz), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.61 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.24 (q, 2H, J=7.4 Hz), 3.35-3.45 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.67 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.28-7.37 (m, 2H), 7.83-7.93 (m, 2H), 8.27 (d, 1H, J=8.2 Hz).

Espectro IR (película líquida): 1203, 1342, 1562, 1590, 1739, 2958 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 453 ((M+H)⁺).

(30c) Acido 1-({6-etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-

il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (90 mg) se sintetizó con un rendimiento de 87% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({6-etil-5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

4/6/6
2/6/6

(0.11 g, 0.24 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 30 (30b) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.71 mL, 0.71 mmoles).

Espectro ^1H RMN (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J=7.5$ Hz), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.65 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J=7.5$ Hz), 3.86-3.97 (m, 1H), 4.45-4.77 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 7.43-7.53 (m, 2H), 7.87-8.00 (m, 2H), 8.47 (d, 1H, $J=8.1$ Hz).

Espectro IR (KBr): 760, 900, 1103, 1342, 1402, 1508, 1561, 1592, 2873, 2963, 3438 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 439 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

La presente invención se describirá con mayor detalle por medio de los ejemplos de prueba y los ejemplos de formulación a continuación, pero el alcance de la presente invención no debe limitarse a estos ejemplos.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Evaluación de la actividad antiartrítica de los compuestos

La actividad inhibidora de una composición medicinal que comprende un compuesto de la presente invención se investigó utilizando ratas artríticas inducidas por adyuvante, las cuales exhiben síntomas similares a aquellos de la artritis de humano, utilizando la relación de inhibición de hinchazón de la pata derecha trasera (sitio inyectado con el adyuvante) como un indicador.

Las ratas de Lewis con edad de 8 semanas se utilizan para este estudio.

(1) Preparación del adyuvante

Mycobacterium butyricum secas eliminadas por calor se molieron en un mortero de ágata y luego se suspendieron en parafina líquida esterilizada en seco para elaborar una suspensión al 2 mg/ml. La solución suspendida resultante se sonicó entonces y se utilizó como un adyuvante.

467
468

(2) Preparación de los compuestos prueba

Los compuestos prueba se disolvieron o suspendieron en una solución al 0.5% de tragacanto.

5

(3) Inducción de la artritis inducida por adyuvante

La artritis se indujo mediante inyección intradérmica del adyuvante preparado en (1) anteriormente descrito (0.05 ml) dentro de la almohadilla de la pata de la extremidad posterior de las ratas en el grupo tratado con el fármaco y en el grupo control. Las ratas que no son tratadas con el adyuvante se utilizaron separadamente, el grupo normal control.

10

(4) Administración del compuesto

Los compuestos prueba se que prepararon en (2) anteriormente descrito se administraron oralmente a las ratas del grupo tratado con el compuesto a un volumen de 5 ml/kg una vez al día a partir del día de la inyección del adyuvante (día 0) por 18 días sucesivos. A las ratas en el grupo control se les administró de manera similar una solución sola de 0.5% de tragacanto.

15

20

(5) Cálculo de la relación de inhibición del volumen de la pata hinchada por el compuesto prueba

En el 11º y 18º días después de iniciar la administración del fármaco, el volumen de la pata derecha de cada rata se midió por un aparato fabricado para la determinación del volumen. Se calculó entonces el volumen de hinchazón promedio de cada grupo.

25

Se calculó el porcentaje de inhibición de hinchazón de la pata inyectada de los animales tratados en comparación con aquel de los animales control de conformidad con la siguiente ecuación:

469

Relación de inhibición del volumen de la pata hinchada (%) = {1-
[(volumen de la pata hinchada de los animales tratados con un compuesto) -
(volumen de la pata de los animales normales control)] / [(volumen de la pata
hinchada de los animales control)-(volumen de la pata de los animales normales
5 control)]} x 100

10

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Determinación de las actividades inhibidoras del compuesto en contra de la 15 reacción hospedero-contrainjerto (HvGR) en la rata

20

(1) Se utilizaron dos cepas de las ratas [ratas Lewis (machos, 6
semanas de edad, Charles River Japón Inc.) y ratas WKAH/Hkm (machos, 7
semanas de edad, Japón SLC Inc.)]. Se utilizaron cinco ratas (hospederos) por
grupo.

(2) Inducción de HvGR

25

Las células del bazo se aislaron a partir de los bazos de ratas
WKAH/Hkm o ratas Lewis y se hicieron flotar en medio RPMI1640 (Life
Technologies Inc.) a una concentración de 1×10^8 células/ml. luego una alícuota
de 0.1 ml aliquot del medio que contenía las células del bazo flotando de manera
libre (1×10^7 células) de las ratas WKAH/Hkm o ratas Lewis se inyectó
intradermalmente dentro de las almohadillas bilaterales de la pata de las
extremidades traseras de ambos lados de las ratas Lewis.

4/6/9
AD

(3) Administración del compuesto prueba

El compuesto prueba se suspendió en solución 0.5% de tragacanto.

La solución suspendida de un compuesto de la presente invención (5 ml/kg del peso corporal de la rata) se administró oralmente a las ratas del grupo tratado con el fármaco (las ratas Lewis en las cuales se inyectaron las células del bazo de las ratas WKAH/Hkm y el compuesto prueba se administró) una vez al día por 4 días sucesivas iniciando el día de la inyección de la célula del bazo. Además, se administró oralmente la solución de tragacanto (0.5%) en lugar de la sustancia prueba a las ratas en el "grupo de la misma cepa" (ratas Lewis inyectadas con células del bazo de ratas Lewis) y el grupo control (ratas Lewis inyectadas con células del bazo de ratas WKAH/Hkm y no tratadas con el compuesto prueba).

(4) Determinación de la actividad inhibidora en contra de HvGR

El peso promedio de los nódulos linfáticos poplíteos de ratas de la misma cepa se sustrajo a partir de los pesos individuales de los nódulos linfáticos poplíteos de ratas individuales ("peso de los nódulos linfáticos poplíteos después de la inducción por HvGR"). La actividad inhibidora de un compuesto se calculó a partir del "peso de los nódulos linfáticos poplíteos después de la inducción por HvGR" de las ratas individuales en el grupo tratado por el fármaco contra el "peso de los nódulos linfáticos poplíteos después de la inducción por HvGR" promedio en el grupo control. Los resultados se resumen en el cuadro 5 mostrado a continuación.

470
271

Compuesto	Relación de inhibición (% 1 mg/kg de administración)
Ejemplo 10	61.8
Ejemplo 11	51.6
Ejemplo 12	55.4
Ejemplo 13	61.3
Ejemplo 14	65.6
Ejemplo 17	65.0
Ejemplo 26	80.0
Ejemplo 27	80.6
Ejemplo 28	77.5
Ejemplo 29	83.5
Compuesto de referencia 1	-15.5
Compuesto de referencia 2	-19.0

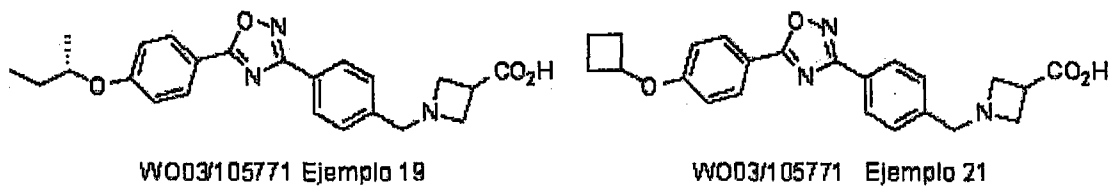
5

10

A partir de los presentes resultados, los compuestos de la presente invención exhibieron actividad inhibidora excelente en contra de HvGR.

15

El Compuesto de referencia 1 y el Compuesto de referencia 2 son compuestos descritos como el ejemplo 19 y el ejemplo 21 en la literatura de patente 2 (Publicación Internacional número WO 03/105771 panfleto), y sus estructuras químicas son las siguientes:



20

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Evaluación de la actividad inhibidora de los compuestos en contra de linfocitos periféricos de la rata

25

Se utilizaron las ratas Lewis (machos, 5 semanas de edad, Charles River Japón Inc.). Se utilizaron cinco ratas/grupo.

4
192(1) Administración del compuesto

El compuesto prueba se suspendió en una solución al 1% de tragacanto (vehículo). La solución suspendida del compuesto prueba se administró oralmente a las ratas en un volumen de 5 ml/kg.

- 5 En las ratas control, se administró oralmente el vehículo en lugar de la solución suspendida del compuesto prueba.

(2) Conteo de los linfocitos periféricos

- 10 Tres horas después de la administración ya sea del vehículo o de la solución suspendida del compuesto prueba, la sangre se recolectó a partir de la vena postcava de las ratas bajo anestesia con éter. Posteriormente, la sangre recolectada se colocó dentro de un tubo que contenía EDTA. Se contó el número absoluto de linfocitos en la sangre recolectada utilizando un analizador para conteo de sangre total. La actividad inhibidora (%) del compuesto prueba se
- 15 determinó mediante el cálculo del número relativo de linfocitos periféricos con el número de linfocitos en la sangre recolectada a partir de las ratas normales siendo definida como el 100%.

EJEMPLO DE FORMULACION 1

20

Tableta

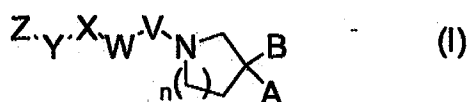
Un compuesto de la presente invención	10 mg
Lactosa	163 mg
Almidón de maíz	25 mg
Estearato de magnesio	2 mg
	200 mg

25

Las tabletas (200 mg en una tableta) se prepararon mediante el mezclado de los polvos de la prescripción anteriormente descrita en una mezcladora, y formando hacia tabletas la mezcla utilizando una máquina formadora de tabletas.

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

- 5 1.- Un compuesto que tiene la fórmula general (I) mostrada a continuación,



- en donde A representa un grupo carboxilo, un grupo fosfo, un grupo sulfo, o un grupo 1H-tetrazol-5-ilo, B representa un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente A, n representa un entero de 0 a 2, V representa un grupo metileno el cual puede estar sustituido con un sustituyente(s) seleccionado a partir del grupo sustituyente A o un enlace sencillo, W representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, en el caso de que V represente un grupo metileno el cual puede estar sustituido con un sustituyente(s) seleccionado a partir del grupo sustituyente A, mientras que en el caso de que V represente un enlace sencillo, W representa un grupo heterocíclico de anillo fusionado el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, X representa un grupo alquileo de C₁-C₈ el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo alquileo de C₁-C₈ que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo arileno de C₆-C₁₀ el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o un grupo

474
A75

heterocíclico de anillo fusionado el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, Y representa un grupo arileno de C_6-C_{10} el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente

5 A, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o un grupo heterocíclico de anillo fusionado el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, Z representa un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente A, un grupo

10 alquilo de C_1-C_8 el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo alquilo de C_1-C_8 que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 el

15 cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo arilo de C_6-C_{10} el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo ariloxi de C_6-C_{10} el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del

20 grupo sustituyente A, un grupo ariltio de C_6-C_{10} el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, un grupo aralquilo de C_6-C_{12} el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o un grupo arilcarbonilo de C_6-C_{10} el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 5

25 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, el grupo sustituyente A representa el grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 , un grupo arilo de C_6-C_{10} , un grupo ariloxi de C_6-C_{10} , un grupo aralquilo de C_6-C_{12} , un grupo halógenoalquilo de C_1-C_6 , un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo halógenoalcoxi de C_1-C_6 , un grupo alquiltio de C_1-C_6 , un

478
A8

grupo carboxilo, un grupo alquilcarboxi de C₁-C₆, un grupo hidroxilo, un grupo acilo alifático de C₁-C₆, un grupo amino, un grupo monoalquilamino de C₁-C₆, un grupo dialquilamino de C₁-C₆, un grupo acilamino alifático de C₁-C₆, un grupo ciano, y un grupo nitro], una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un profármaco

5 farmacológicamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque B representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado además porque A representa un grupo carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 4.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 3, caracterizado además porque n representa un entero de 0, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 5.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, caracterizado además porque V representa un grupo metileno, y W representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque el grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros representa un grupo tienileno, furileno, pirrolileno, o piridileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque W representa un grupo tienileno o piridileno el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

476
478

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el grupo tienileno o piridileno representa un grupo mostrado a continuación, respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5



9.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 4, caracterizado además porque V representa un enlace sencillo y W representa un grupo heterocíclico de anillo fusionado el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque W representa un grupo heterocíclico de anillo fusionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque el grupo heterocíclico de anillo fusionado representa un grupo tetrahydrobenzofuranileno, tetrahydrobenzotienileno, o N-metiltetrahydroindolileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el grupo heterocíclico de anillo fusionado tiene sus dos posiciones disponibles para formar enlaces en las posiciones 2 y 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque el sustituyente en la posición 2 representa el grupo de fórmula Z-Y-X-, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

14.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 13, caracterizado además porque X representa un grupo alquileo de C₁-C₈, un grupo alquileo de

4A
4B

C₁-C₈ que contiene un átomo de oxígeno o un átomo de azufre en la cadena de carbono, un grupo arileno de C₆-C₁₀, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, o un grupo heterocíclico de anillo fusionado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 15.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 13, caracterizado además porque X representa un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 15, caracterizado además porque Y representa cualquier grupo seleccionado a partir del grupo que consiste de un grupo fenileno, un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, y un grupo heterocíclico de anillo fusionado el cual
15 puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 17.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 15, caracterizado además porque Y representa un grupo fenileno, o un grupo tienileno, piridileno, o indolileno el cual puede estar opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 18.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 15, caracterizado además porque Y representa un grupo fenileno o un grupo piridileno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

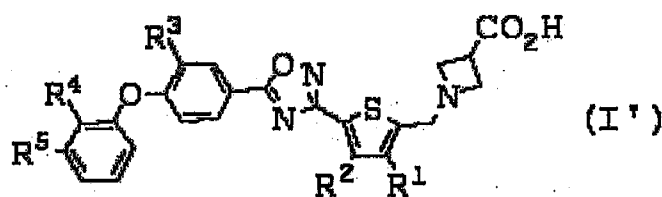
19.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 18, caracterizado además porque Z representa un grupo ariloxi de C₆-C₁₀ el cual puede estar

opcionalmente sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados a partir del grupo sustituyente A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 1 a la reivindicación 18, caracterizado además porque Z representa un grupo fenoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la fórmula general (I) es la fórmula general (I') mostrada a continuación,

10



en donde R¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₆, R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C₁-C₆, R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo alcoxi de C₁-C₆, y R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque R¹ representa un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21 o la reivindicación 22, caracterizado además porque R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, o un grupo etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación seleccionada a partir de la reivindicación 21 a la reivindicación 23, caracterizado además porque R³ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un

438
2134

título (0.12 g) con un rendimiento de 77% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.93 (t, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.58 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.25 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.73 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 7.81 (dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.6 Hz).

(23f) {5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-fluoro-4-isobutilbenzoico (0.12 g, 0.63 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23e), 1-hidroxibenzotriazol (89 mg, 0.66 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.13 g, 0.66 mmoles), 6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-N'-hidroxipiridina-3-carboximidamida (0.17 g, 0.60 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23c), y solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1.2 mL, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:3 a 1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 80% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.96 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.62 (bs, 1H), 1.91-2.04 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 4.87 (s, 2H), 7.36 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.43 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.87 (dd, 1H, $J=10.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz), 8.44 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 9.34 (d, 1H, $J=1.6$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1030, 1128, 1394, 1500, 1560, 1594, 1612, 3170 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 328 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

439
440

(23g) 1-([5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il]metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

{5-[5-(3-Fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metanol (0.16 g, 0.47 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23f), tetrabromuro de carbono (0.23 g, 0.71 mmoles), y trifenilfosfina (0.19 g, 0.71 mmoles) se disolvieron en diclorometano (6 ml) a 0°C y se agitaron a la misma temperatura por 10 minutos. Después de agitar, la mezcla de reacción se evaporó in vacuo, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:6) para obtener el intermediario de la reacción. Subsecuentemente, a una solución del intermediario de la reacción obtenido en diclorometano (7 ml) se le añadieron sucesivamente clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (0.11 g, 0.71 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.25 ml, 1.4 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 13 horas. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (2 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:12) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.12 g) con un rendimiento de 59% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.96 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.90-2.04 (m, 1H), 2.62 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.48 (t, 2H, J=7.2 Hz), 3.66 (t, 2H, J=7.4 Hz), 3.73 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 7.35 (t, 1H, J=8.2 Hz), 7.48 (d, 1H, J=7.4 Hz), 7.86 (dd, 1H, J=10.0 Hz, 1.6 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.8 Hz, 1.6 Hz), 8.39 (dd, 1H, J=8.2 Hz, 2.1 Hz), 9.30 (d, 1H, J=1.2 Hz).

Espectro IR (KBr): 1218, 1340, 1373, 1398, 1500, 1559, 1729 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 425 ((M+H)⁺).

(23h) Acido 1-({5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

5 El compuesto del título (90 mg) se sintetizó con un rendimiento de 81% como un sólido cristalino de color blanco utilizando 1-({5-[5-(3-fluoro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.12 g, 0.27 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 23 (23g) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.81 mL, 0.81 mmoles) al conducir la reacción similar a
10 aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e).

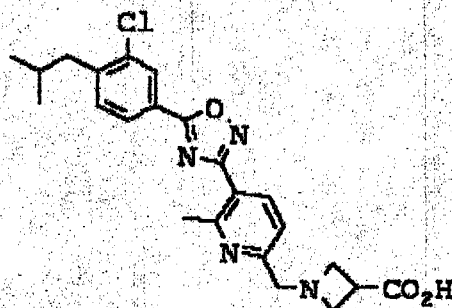
Espectro ¹HRMN (400 MHz, CD₃CO₂D) δ ppm: 0.97 (d, 6H, J=6.6 Hz), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.65 (d, 2H, J=7.0 Hz), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.47 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.92 (d, 1H, J=9.8 Hz), 7.99 (d, 1H, J=7.8 Hz), 8.60 (d, 1H, J=8.2 Hz), 9.34 (s, 1H).

15 Espectro IR (KBr): 1129, 1344, 1367, 1399, 1500, 1602, 1627, 2128, 2958 cm⁻¹.

Espectro de masas (FAB⁺) m/z: 411 ((M+H)⁺).

EJEMPLO 24

20 Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico



25 (24a) 2-(Metiltio)-6-{[(trisisopilsilil)oxil]metil}nicotinonitrilo

A una solución de 6-formil-2-(metiltio)nicotinonitrilo (1.0 g, 5.6 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió lentamente borohidruro de sodio a 0°C

412

con agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 10 minutos. Después de evaporar el disolvente in vacuo, el residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo, se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido e imidazol (0.76 g, 11 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añadió cloruro de triisopropilsililo (1.3 ml, 6.2 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 3:97) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.7 g) con un rendimiento de 91% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10 (d, 18H, $J=6.6$ Hz), 1.18-1.25 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 4.89 (s, 2H), 7.34 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.80 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1372, 1423, 1552, 1573, 2220 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 337 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24b) 2-(Metilsulfonil)-6-[[triisopropilsilil]oxi]metil}nicotinonitrilo

A una solución de 2-(metiltio)-6-[[triisopropilsilil]oxi]metil}nicotinonitrilo (1.5 g, 4.5 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24a) en etanol (10 ml) se le añadió ácido m-clorobenzoico (2.3 g, 14 mmoles) a 0°C con agitación, y después de elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente, la mezcla resultante se agitó por 3 horas y luego se evaporó in vacuo. Subsecuentemente, a una solución del residuo obtenido en éter

942
243

(20 ml) se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (10 ml) con agitación, y la mezcla resultante se agitó por 1 hora. Después de agitar, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (2:8 a 3:7) como el eluyente para obtener el compuesto del título (1.7 g) con un rendimiento de 100% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.12 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.19-1.28 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 5.02 (s, 2H), 7.99 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1317, 1384, 1463, 1585, 2237 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 369 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24c) 2-Metil-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo

A una solución de 2-(metilsulfonil)-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo (0.80 g, 2.2 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24b) en éter (10 ml) se le añadió una solución 3.0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (1.5 ml, 4.4 mmoles) a -78°C con agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 1 hora. Después de agitar, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla resultante se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con éter. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 1:9)

443
2441

como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.64 g) con un rendimiento de 95% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 18H, $J=6.6$ Hz), 1.18-1.26 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1128, 1410, 1463, 1567, 1590, 2227 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 305 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24d) N'-Hidroxi-2-metil-6-(((trisisopropilsilil)oxi]metil}piridina-3-

10 carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 2-metil-6-(((trisisopropilsilil)oxi]metil}nicotinonitrilo (0.63 g, 2.1 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24c) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (0.5 mL). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9) para obtener el compuesto del título (0.61 g) con un rendimiento de 86% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.15-1.26 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.79 (brs, 2H), 4.92 (s, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.46 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1124, 1462, 1579, 1597, 1644, 3050, 3337, 3449 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 338 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

(24e) (4-Bromo-2-clorofenil)metanol

A una solución de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (3.1 g, 13.2 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añadió una solución 1.0 M del complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (13.8 ml, 13.8 mmoles) a 0°C con

444
245

agitación, y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura por 20 minutos, y después de elevar la temperatura de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó adicionalmente por 4 horas. Después de agitar, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción para detener la reacción, y la mezcla

5 resultante se vertió en una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una

10 columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:9 a 7:3) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.8 g) con un rendimiento de 97% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.51 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 7.40 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 7.36 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 4.73 (d, 2H, $J=6.3$ Hz),

15 1.90 (t, 1H, $J=6.3$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1036, 1063, 1385, 1469, 1561, 1586, 3239 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 220 (M^+).

(24f) 4-Bromo-2-clorobenzaldehído

20 A una solución de (4-bromo-2-clorofenil)metanol (2.8 g, 12.8 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24e) en diclorometano (50 ml) se le añadió dicromato de piridinio (7.2 g, 19.2 mmoles) con agitación, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Después de agitar, se añadió éter (250 ml) a la mezcla de reacción bajo agitación, y la mezcla resultante

25 se filtró con Celite. El filtrado se evaporó in vacuo, y el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:20) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.0 g, rendimiento: 70%) como un sólido cristalino de color blanco.

445
246

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.55 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz), 7.66 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 10.42 (s, 1H).

Espectro IR (KBr): 1201, 1374, 1577, 1693 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 218 (M^+).

5

(24g) 4-Bromo-2-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23d) utilizando yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (5.4 g, 12.6 mmoles), t-butoxido de potasio (1.5 g, 13.5 mmoles) y 4-bromo-2-clorobenzaldehído (2.0 g, 9.0 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24f). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 6:94) como el eluyente para obtener el compuesto del título (2.1 g) con un rendimiento de 94% como un producto oleoso incoloro.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.74 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.10 (d, 2H, $J=8.2$ Hz), 7.33 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 2.0 Hz), 7.53 (d, 1H, $J=2.0$ Hz).

Espectro IR (película delgada): 1045, 1083, 1373, 1468, 1579 cm^{-1} .

Espectro de masas (EI^+) m/z : 244 (M^+).

20

(24h) Acido 3-cloro-4-isobutilbenzoico

El compuesto del título (1.5 g) se sintetizó con un rendimiento de 99% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23e) utilizando 4-bromo-2-cloro-1-(2-metilprop-1-en-1-il)benceno (2.1 g, 8.5 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24g), solución 1.6 M de n-butilitio en hexano (5.6 mL), y 5% de platino sobre carbón (200 mg).

25

445
447

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.95 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.68 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 8.08 (s, 1H).

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 212(M^+).

5

(24i) {5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico (0.11 g, 0.50 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24h), 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0.53 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0.10 g, 0.53 mmoles), N'-hidroxi-2-metil-6-[[[(trisisopropilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24d), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.96 ml, 0.96 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color blanco.

20

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.95 (s, 3H), 3.87 (t, 1H, $J=4.9$ Hz), 4.81 (d, 2H, $J=4.9$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.21 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.39 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

25

Espectro IR (KBr): 1332, 1407, 1454, 1591, 3238 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB $^+$) m/z : 358 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

447
248

(24i) 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metanol (0.15 g, 0.42 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24i), tetrabromuro de carbono (0.22 g, 0.67 mmoles), trifenilfosfina (0.18 g, 0.67 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (96 mg, 0.63 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (0.22 ml, 1.3 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1 a 2:1 o 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.11 g) con un rendimiento de 58% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.98-2.10 (m, 1H), 2.70 (d, 2H, $J=7.4$ Hz), 2.91 (s, 3H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.47 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.66 (t, 2H, $J=7.6$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 7.32 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.9 Hz), 8.21 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1203, 1332, 1405, 1438, 1450, 1589, 1735, 2957 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 455 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(24k) Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (76 mg) se sintetizó con un rendimiento de 72% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-metilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.11

448
449

g, 0.24 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24j) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.72 mL, 0.72 mmoles).

Espectro $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm: 0.98 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.75 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 2.93 (s, 3H), 3.83-3.94 (m, 1H),
5 4.46-4.58 (m, 2H), 4.61-4.71 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=6.6$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1335, 1385, 1568, 1589, 1611, 3412, 3480 cm^{-1} .

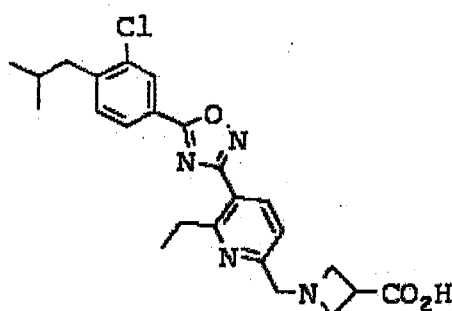
Espectro de masas (FAB^+) m/z : 441 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

EJEMPLO 25

Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

15



(25a) 2-Etil-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
20 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 24 (24c) utilizando 2-(metilsulfonil)-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo (0.78 g, 2.1 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 24 (24b) y una solución 3.0 M de bromuro de etilmagnesio en éter (1.4 ml, 4.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una
25 columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (0:10 a 1:9) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.65 g) con un rendimiento de 97% como un sólido cristalino de color blanco.

449
470

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.16-1.25 (m, 3H), 1.34 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 3.02 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.94 (s, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.92 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1125, 1409, 1464, 1564, 1587, 2227 cm^{-1} .

5 Espectro de masas (FAB^+) m/z : 319 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(25b) 2-Etil-N'-hidroxi-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]piridina-3-carboximidamida

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al
10 conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 1 (1d) utilizando 2-etil-6-[[tr(isopropilsilil)oxi]metil]nicotinonitrilo (0.75 g, 2.4 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25a) y una solución acuosa al 40% de hidroxilamina (0.5 mL). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando
15 una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (3:7 a 1:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.80 g) con un rendimiento de 95% como un sólido cristalino de color blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10 (d, 18H, $J=6.8$ Hz), 1.16-1.24 (m, 3H), 1.28 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.93 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.80 (brs, 2H),
20 4.93 (s, 2H), 7.45 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.08 (br, 1H).

Espectro IR (KBr): 1120, 1385, 1404, 1462, 1573, 1596, 1637, 3161, 3282, 3362 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 352 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25 (25c) {5-[5-(3-Cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metanol

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 12 (12a) utilizando ácido 3-cloro-4-isobutilbenzoico (0.10 g, 0.48 mmoles) que se obtuvo en

C-10
201

el ejemplo 24 (24h), 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0.51 mmoles), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (97 mg, 0.51 mmoles), 2-etil-N'-hidroxi-6-
5 {{{(trisisopropilsilil)oxi]metil}piridina-3-carboximidamida (0.16 g, 0.46 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25b), y una solución 1.0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0.92 ml, 0.92 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:2) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.15 g) con un rendimiento de 89% como un sólido cristalino de color
10 blanco.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.97 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.38 (t, 3H, $J=7.3$ Hz), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 4.09 (t, 1H, $J=4.7$ Hz), 4.82 (d, 2H, $J=4.7$ Hz), 7.21 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.38 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 8.01 (dd, 1H, $J=7.8$ Hz, 1.5 Hz), 8.21 (d, 1H, $J=1.5$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J=8.3$ Hz).
15

Espectro IR (KBr): 1324, 1442, 1451, 1567, 1587, 3286, 3366 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 372 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

(25d) 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo
20

El producto sin purificar del compuesto del título se sintetizó al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 23 (23g) utilizando {5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metanol (0.15 g, 0.40 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25c), tetrabromuro de
25 carbono (0.27 g, 0.80 mmoles), trifenilfosfina (0.21 g, 0.80 mmoles), clorhidrato de 3-azetidincarboxilato de metilo (91 mg, 0.60 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0.21 ml, 1.2 mmoles). Subsecuentemente, el producto sin purificar del compuesto del título así obtenido se purificó mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes de acetato de etilo y hexano (1:1

a 2:1 o 3:1) como el eluyente para obtener el compuesto del título (0.16 g) con un rendimiento de 83% como un producto oleoso de color amarillento pálido.

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.97 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 1.26 (t, 3H, $J=7.4$ Hz), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.71 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.24 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.49 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.67 (t, 2H, $J=7.8$ Hz), 3.73 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 7.30 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 8.00 (dd, 1H, $J=8.2$ Hz, 1.6 Hz), 8.20 (d, 1H, $J=1.6$ Hz), 8.28 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1179, 1203, 1405, 1449, 1589, 1740 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 469 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

10

(25e) Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0.10 g) se sintetizó con un rendimiento de 71% como un sólido cristalino de color blanco al conducir la reacción similar a aquella mencionada en el ejemplo 3 (3e) utilizando 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-etilpiridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxilato de metilo (0.15 g, 0.32 mmoles) que se obtuvo en el ejemplo 25 (25d) y una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio (0.96 mL, 0.96 mmoles).

Espectro $^1\text{HRMN}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}$) δ ppm 0.98 (d, 6H, $J=6.3$ Hz), 1.37 (t, 3H, $J=7.2$ Hz), 1.95-2.09 (m, 1H), 2.74 (d, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.29 (q, 2H, $J=7.2$ Hz), 3.87-3.97 (m, 1H), 4.47-4.60 (m, 2H), 4.67-4.78 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.49 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=7.4$), 8.08 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 8.23 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, $J=7.8$ Hz).

Espectro IR (KBr): 1337, 1389, 1397, 1589, 1611, 3432 cm^{-1} .

Espectro de masas (FAB^+) m/z : 455 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

25

EJEMPLO 26

Acido 1-({5-[5-(3-cloro-4-isobutilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]piridin-2-il}metil)azetidina-3-carboxílico