



(51) МПК
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012105134/04, 15.07.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 15.07.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 16.07.2009 **IB PCT/IB2009/053089**

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2013 Бюл. № 24

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 2008/029371 A1**, 13.03.2008. **RU 2331639 C2**, 20.08.2008. **WO 2008/037476 A1**, 03.04.2008. **BUZARDI D.J. et al.**: "Recent progress in the development of selective S1P1 receptor agonists for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders", **EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS**, 2008, vol.18, no.10, pp.1141-1159. **SCHURER et al.**: "Ligand-binding (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 16.02.2012

(86) Заявка РСТ:
IB 2010/053224 (15.07.2010)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/007324 (20.01.2011)

Адрес для переписки:
 105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1,
 секция 1, этаж 3, "Евромаркпат"

(72) Автор(ы):

Мартин БОЛЛИ (CH),
Сирилл ЛЕСКОП (CH),
Борис МАТИС (CH),
Кейт МОРРИСОН (CH),
Клаус МЮЛЛЕР (CH),
Оливер НАЙЛЕР (CH),
Беат ШТАЙНЕР (CH)

(73) Патентообладатель(и):

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (CH)

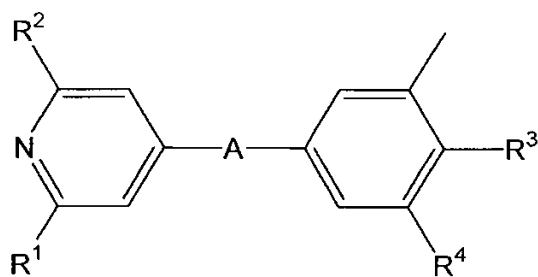
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИН-4-ИЛА

(57) Реферат:

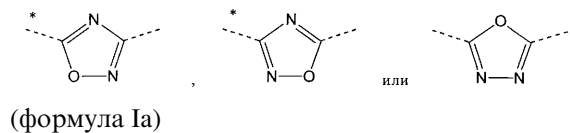
Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где А представляет собой 1,2,4-оксадиазол или 1,3,4-оксадиазол (формулы Ia), где звездочки указывают на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I); R¹ представляет собой 3-пентил, 3-метилбут-1-ил, циклопентил или циклогексил; R² представляет собой

метоксигруппу; R³ представляет собой 2,3-дигидроксипропоксигруппу, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH, -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH, -NHSO₂CH₃ или -NHSO₂CH₂CH₃; и R⁴ представляет собой этил или хлор; или его фармацевтически приемлемые соли. Изобретение также относится к фармацевтической композиции,

обладающей активностью агонистов S1P1/EDG1 рецептора, включающей эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Технический результат - производные пиридин-4-ила для профилактики или лечения заболеваний или нарушений, связанных с активированной иммунной системой. 3 н. и 23 з.п. ф-лы, 4 табл., 33 пр.



Формула (I),



(56) (продолжение):

pocket shape differences between sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor S1P1 and S1P3 determine efficiency of chemical probe identification by ultrahigh-throughput screening", ACS CHEMICAL BIOLOGY, 2008, vol.3, no.8, p.486-498

R U 2 5 4 7 0 9 8 C 2

R U 2 5 4 7 0 9 8 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012105134/04, 15.07.2010

(24) Effective date for property rights:
15.07.2010

Priority:

(30) Convention priority:
16.07.2009 IB PCT/IB2009/053089

(43) Application published: 27.08.2013 Bull. № 24

(45) Date of publication: 10.04.2015 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: 16.02.2012

(86) PCT application:
IB 2010/053224 (15.07.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/007324 (20.01.2011)

Mail address:

105082, Moskva, Spartakovskij per., d. 2, str. 1,
sektcija 1, ehtazh 3, "Evromarkpat"

(72) Inventor(s):

Martin BOLLI (CH),
Sirill LESKOP (CH),
Boris MATIS (CH),
Kejt MORRISON (CH),
Klaus MJuLLER (CH),
Oliver NAJLER (CH),
Beat ShTAJNER (CH)

(73) Proprietor(s):

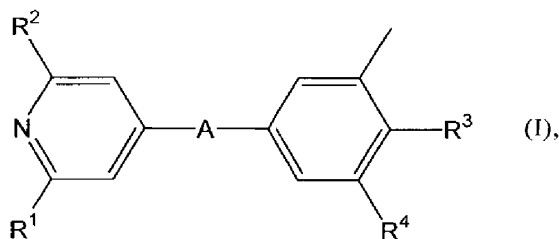
Actelion Pharmaceuticals Ltd (CH)

(54) **PYRIMIDIN-4-YL DERIVATIVES**

(57) Abstract:

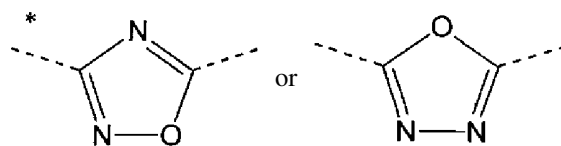
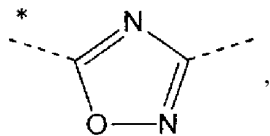
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to a compound of formula



wherein A represents 1,2,4-oxadiazol or 1,3,4-

oxadiazol (of formula



Ia), wherein star signs show a bond, which binds to a pyridine group of formula (I); R¹ represents 3-pentyl, 3-methylbut-1-yl, cyclopentyl or cyclohexyl; R² represents a methoxy group; R³ represents 2,3-dihydroxypropoxy group, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH, -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH, -NHSO₂CH₃ or -NHSO₂CH₂CH₃; and R⁴ represents ethyl or chlorine; or its pharmaceutically acceptable salts. The invention also refers to a pharmaceutical composition possessing S1P1/EDG1 receptor agonist activity, containing an effective amount of the compound of formula (I) or its pharmaceutically acceptable salt and pharmaceutically acceptable carrier.

EFFECT: pyridine-4-yl derivatives for preventing or treating diseases or disorders associated with the

activated immune system.
26 cl, 4 tbl, 33 ex

R U 2 5 4 7 0 9 8 C 2 8 6 0 7 4 5 2

R U 2 5 4 7 0 9 8 C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к агонистам S1P1/EDG1 рецептора (липидактивируемый, сопряженный с G-белком, специфичный в отношении сфингозин-1-фосфата рецептор) формулы (I) и их применению в качестве активных ингредиентов при получении фармацевтических композиций. Изобретение также касается родственных аспектов, включающих способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), и их применение в качестве соединений, улучшающих сосудистую функцию, и в качестве иммуномоделирующих агентов, либо самостоятельно, либо в комбинации с другими активными соединениями или методами лечения.

Предпосылки создания изобретения

Человеческая иммунная система призвана защищать организм от посторонних микроорганизмов и субстанций, вызывающих инфекцию или болезнь. Комплексные регуляторные механизмы обеспечивают направленность иммунного ответа против внедрившейся субстанции или организма, но не направленного против хозяина. В некоторых случаях в таких контрольных механизмах нарушается регуляция, что может приводить к возникновению аутоиммунных ответов. Следствием неконтролируемого ответа на воспаление является серьезная опасность для органа, клетки, ткани или сустава. При современных методах лечения иммунная система в таких случаях в целом обычно подавляется, но при этом и способность организма реагировать на инфекцию также подвергается серьезному риску. Типичные лекарства, применяемые в этом случае, включают азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин или метотрексат. Кортикостероиды, которые ослабляют воспаление и подавляют иммунный ответ, могут вызывать побочные эффекты при длительном лечении. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут уменьшать боль и воспаление, однако, они также проявляют нежелательные побочные эффекты. Альтернативные методы лечения включают применение агентов, активирующих или блокирующих цитокиновую передачу сигнала.

Орально активные соединения с иммуномоделирующими свойствами, без опасных иммунных ответов и с пониженными побочными эффектами значительно улучшают современные методы лечения воспалительных заболеваний.

В области трансплантации органов иммунный ответ хозяина должен быть подавлен для предотвращения отторжения органа. Трансплантируемый орган реципиента может подвергаться риску частичного отторжения даже при использовании иммунодепрессивных лекарств. Отторжение чаще всего происходит в первые несколько недель после трансплантации, но случаи отторжения могут наступить также и спустя несколько месяцев, или даже лет, после трансплантации. Комбинации вплоть до трех или четырех лекарственных препаратов, используемых вместе, максимально защищают от отторжения и при этом минимизируют побочные эффекты. Современные стандартные лекарства, используемые для лечения отторжения трансплантируемых органов, входят во взаимодействие с дискретным метаболизмом при активации Т-типа или В-типа лимфоцитов. Примерами таких лекарств являются циклоспорин, даклизумаб, вазиликсимаб, эверолимусили FK506, которые взаимодействуют с процессами цитокиновой секреции или передачи сигнала; азатиоприн или лефлуномид, которые ингибируют синтез нуклеотидов; или 15-деоксиспергуалин, являющийся ингибитором дифференцировки лейкоцитов.

Наилучшие результаты, полученные при иммуносупрессивной терапии крови, относятся к действию, оказываемому этими лекарственными препаратами; однако

генерализованная иммуносупрессия, которая достигается с помощью этих лекарств, ослабляет иммунную защиту организма против инфекции и злокачественных новообразований. Кроме того, стандартные иммуносупрессивные лекарства часто используются в больших дозах и могут вызывать или ускорять повреждение органа.

5 Описание изобретения

Настоящее изобретение предлагает новые соединения формулы (I), которые являются агонистами для G белка-сопряженного рецептора S1P1/EDG1 и обладают сильнодействующим и продолжительным иммуномоделирующим эффектом, который достигается посредством сокращения числа циркулирующих и инфильтрирующих

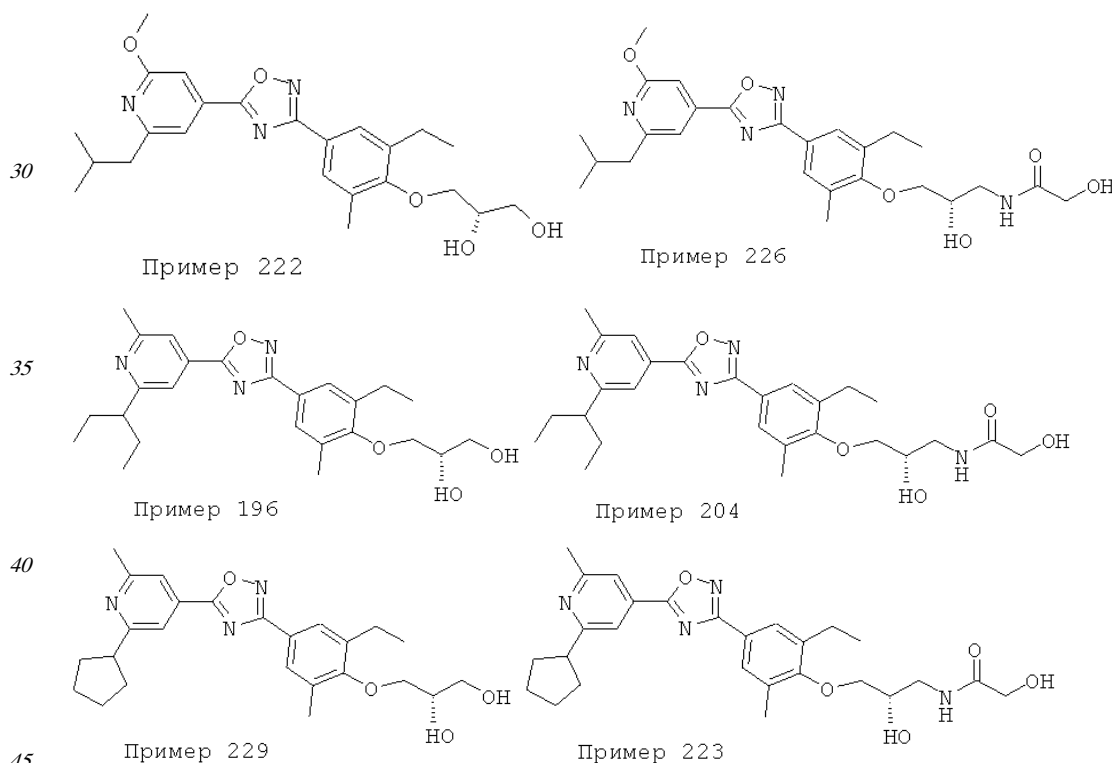
10 T- и B-лимфоцитов, без оказания при этом повреждающего воздействия на их созревание, память или экспансию. Сокращение циркуляции T-/B-лимфоцитов в результате S1P1/EDG1 агонизма, вероятно в комбинации с наблюдаемым улучшением функции эндотелиального клеточного слоя, ассоциируемого с S1P1/EDG1 активацией, делает возможным применение таких соединений для лечения неконтролируемой

15 воспалительной болезни и улучшения сосудистой функциональности. Являющийся документом предыдущего уровня техники WO 2008/029371 раскрывает соединения, относящиеся к агонистам S1P1/EDG1 рецептора и проявляющие иммуномоделирующий эффект, как описано выше. Неожиданно было найдено, что соединения по настоящему изобретению проявляют потенциальную способность снижать суживание тканей/сосудов

20 верхних дыхательных путей по сравнению с соединениями, описанными в документе предыдущего уровня техники WO 2008/029371. Соединения по настоящему изобретению превосходят их в отношении профиля безопасности, например понижают риск возникновения бронхосуживающего эффекта.

Примеры документа WO 2008/029371, которые рассматриваются как предыдущие

25 аналоги из области техники, представлены на Фиг. 1:



Фиг. 1: Структура примеров документа предыдущего уровня техники WO2008/029371, которые рассматриваются как близкие аналоги из области техники соединений по настоящему изобретению.

Данные по суживанию хрящевых колец трахеи крыс, приведенные в таблице 1, иллюстрируют превосходство соединений по настоящему изобретению по сравнению с соединениями, описанными в документе предыдущего уровня техники WO 2008/029371.

Например, соединения примера 1 и 6 по настоящему изобретению проявляют значительное понижение способности суживания хрящевых колец трахеи крыс по сравнению с соединениями примеров 222 и 226 предыдущего уровня техники, описанными в WO2008/029371, соответственно. Кроме того, соединения примеров 1 и 6 по настоящему изобретению также проявляют значительное понижение способности суживания хрящевых колец трахеи крыс по сравнению с соединениями примеров 196 и 204 предыдущего уровня техники, описанными в WO 2008/029371, соответственно.

Эти данные демонстрируют, что соединения, где R¹ представляет собой 3-фенил и R² представляет собой метоксигруппу, значительно превосходят соединения предыдущего уровня техники, описанные в WO 2008/029371, то есть соединения, где R¹ представляет собой изобутил и R² представляет собой метоксигруппу или R¹ представляет собой метил и R² представляет собой 3-пентил. Кроме того, соединение примера 16 по настоящему изобретению, где R¹ представляет собой 3-метилбут-1-ил и R² представляет собой метоксигруппу, проявляет заметно пониженную способность к суживанию хрящевых колец трахеи крыс по сравнению с аналогичными соединениями примера 226 предыдущего уровня техники, описанными в WO 2008/029371, где R¹ представляет собой изобутил и R² представляет собой метоксигруппу.

Неожиданное превосходство соединений по настоящему изобретению также стало очевидным, когда выяснилось, что соединения примеров 2 и 7 по настоящему изобретению проявляют заметно пониженную способность к суживанию хрящевых колец трахеи крыс по сравнению с аналогичными соединениями примеров 229 и 233 предыдущего уровня техники, описанными в WO 2008/029371, соответственно. Это доказывает, что соединения, где R¹ представляет циклопентил и R² представляет метоксигруппу, превосходят соединения предыдущего уровня техники, описанные в WO 2008/029371, то есть соединения, где R¹ представляет собой метил и R² представляет циклопентил.

Также соединение примера 3 по настоящему изобретению проявляют такую же пониженную способность к суживанию хрящевых колец трахеи крыс, как и его S-энантиомер, то есть соединение примера 2 по настоящему изобретению, что указывает на то, что конфигурация этого положения не оказывает значительного влияния на суживание трахеи. Кроме того, пример 21 по настоящему изобретению также проявляет такую же пониженную способность к суживания хрящевых колец трахеи крыс, как и указанный пример 2, который отличается от примера 21 только связующим звеном А (образуя 5-пиридин-4-ил-[1,2,4]оксадиазол вместо 3-пиридин-4-ил-[1,2,4]оксадиазола). Это указывает на то, что природа оксадиазола также не оказывает критического влияния в отношении суживания трахеи.

Соединение	Суживание трахеи (%)	
	при 1 мкМ	при 10 мкМ
Пример 196 предыдущего уровня техники	82	не определено
Пример 204 предыдущего уровня техники	112	не определено

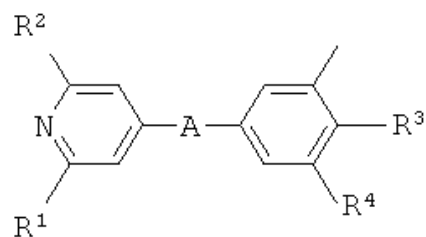
Пример 222 предыдущего уровня техники	<5	124
Пример 226 предыдущего уровня техники	133	не определено
Пример 229 предыдущего уровня техники	18	не определено
Пример 233 предыдущего уровня техники	120*	не определено
Пример 1	<5	24
Пример 2	<5	<5
Пример 3	<5	не определено
Пример 6	<5	100
Пример 7	50	не определено
Пример 16	<5	не определено
Пример 21	<5	не определено

* результат, полученный с концентрацией соединения 300 нМ.

Соединения по настоящему изобретению могут применяться самостоятельно или в комбинации со стандартными лекарственными средствами, ингибирующими Т-клеточную активацию, предоставляя новую иммуномоделирующую терапию с пониженной предрасположенностью к инфекциям по сравнению со стандартной иммуносупрессивной терапией. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с пониженными дозами лекарств, традиционно используемых в иммуносупрессивной терапии для предоставления иммуномоделирующей активности, что является очень важным, учитывая, что снижение повреждения пересаженного органа ассоциируется с применением более высоких дозиммуносупрессивных лекарств. Результаты наблюдения по улучшению функции эндотелиального клеточного слоя, ассоциируемого с S1P1/EDG1 активацией, дополнительно свидетельствуют в пользу рассматриваемых соединений в связи с вызываемым ими улучшением сосудистой функции.

Нуклеотидная и аминокислотная последовательности для человеческого S1P1/EDG1 рецептора известна из области техники по публикациям, например, в: Hla, T., and Maciag, T.J. *Biol. Chem.*, 265 (1990), 9308-9313; WO 91/15583 (опубликован 17 октября 1991 г.); WO 99/46277 (опубликован 16 сентября 1999 г.). Потенциальная возможность и эффективность соединений формулы (I) исследовались с помощью GTP γ S анализа по определению EC₅₀ величин и посредством измерения циркулирующих лимфоцитов у крыс после орального введения соответственно (см. в экспериментальной части).

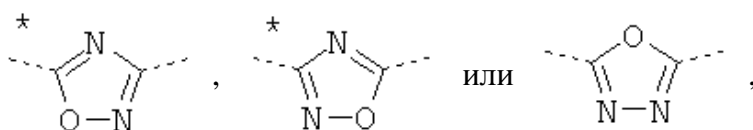
i) В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям пиридина формулы (I)



Формула (I)

где

A представляет собой



где звездочки указывают на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I);

R^1 представляет 3-пентил, 3-метилбут-1-ил, циклопентил или циклогексил;

R^2 представляет метоксигруппу;

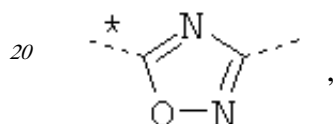
R^3 - представляет 2,3-дигидроксипропоксигруппу, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO-CH_2OH$,
5 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CO-CH_2OH$, $-NHSO_2CH_3$ или $-NHSO_2CH_2CH_3$; и

R^4 представляет этил или хлор.

ii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно варианту i), где стереоцентр R^3 групп 2,3-дигидроксипропоксигруппы,
10 $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO-CH_2OH$ и $-OCH_2-CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CO-CH_2OH$ находится в S-конфигурации.

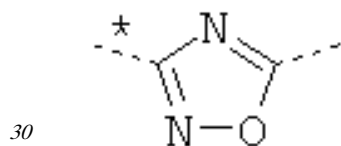
iii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно варианту 1), где стереоцентр R^3 групп 2,3-
15 дигидроксипропоксигруппы, $-OCH_2-CH(OH)-CH_2-NHCO-CH_2OH$ и $-OCH_2-CH(OH)-CH_2N(CH_3)-CO-CH_2OH$ находится в R-конфигурации.

iv) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-iii), где А представляет собой



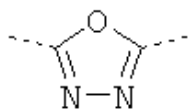
где звездочка указывает на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I).

v) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-iii), где А представляет собой



где звездочка указывает на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I).

vi) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-iii), где А представляет собой



vii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-vi), где R^1 представляет собой 3-пентил.

viii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-vi), где R^1 представляет собой 3-метилбут-1-ил.

ix) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к пиридиновым производным согласно одному из вариантов i)-vi), где R^1 представляет собой циклопентил.

x) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным

пиридина согласно одному из вариантов i)-vi), где R¹ представляет собой циклогексил.

xi) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-x), где R³ представляет собой 2,3-дигидроксипропоксигруппу.

xii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-x), где R³ представляет собой -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH.

xiii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-x), где R³ представляет собой -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH.

xiv) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-x), где R³ представляет собой -NHSO₂CH₃.

xv) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-x), где R³ представляет собой -NHSO₂CH₂CH₃.

xvi) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-xv), где R⁴ представляет собой этил.

xvii) Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к производным пиридина согласно одному из вариантов i)-xv), где R представляет собой хлор.

Соединения формулы (I) могут содержать один или более стереогенных или асимметрических центров таких, как один или более асимметрических атомов углерода. Соединения формулы (I) могут таким образом присутствовать в виде смеси стереоизомеров или предпочтительно в виде чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров могут быть разделены с использованием методов, известных специалистам в области техники.

При использовании множественной формы для соединений, солей, фармацевтических композиций, болезней и им подобных терминов, имеется в виду также единичная форма соединения, соли или им подобных терминов.

Любая ссылка выше и далее на соединение формулы (I) подразумевает также ссылку на соли, особенно фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I), и ее использование является уместным и целесообразным.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к нетоксичным, аддитивным солям неорганической или органической кислоты и/или основания. Более подробные данные могут быть найдены в публикации "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Настоящее изобретение также включает меченные радиоактивными изотопами, особенно ²H (дейтерием), соединения формулы (I), которые идентичны соединениям формулы (I) за исключением того, что один или более атомов замещены атомом, имеющим тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Меченные изотопами, особенно ²H (дейтерием), соединения формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ²H (дейтерием) или может

привести к большей метаболической активности, в результате чего, например, увеличивается в условиях *in vivo* время полураспада или уменьшаются требования к дозированию, или может привести к снижению ингибирования цитохром Р450 ферментов, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте изобретения соединения формулы (I) не являются мечеными изотопами или мечены только одним или более атомами. В подварианте соединения формулы (I) вообще не мечены изотопами. Меченные изотопами соединения формулы (I) могут быть получены аналогично методам, описанным далее, но с использованием соответствующих изотопных вариантов подходящих реагентов или исходных материалов.

10 Примеры пиридиновых соединений согласно формуле (I) выбраны из группы, включающей:

(S)-3-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)пропан-1,2-диол;

15 (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

(R)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

(S)-3-{4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

20 {2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}амид этансульфоновой кислоты;

N-[(S)-3-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид;

25 N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;

N-((S)-3-{4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;

N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидрокси-N-метилацетамид;

30 N-(2-хлор-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенил)метансульфонамид;

N-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}метансульфонамид;

35 (S)-3-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

N-((S)-3-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;

(S)-3-(2-этил-4-{5-[2-метокси-6-(3-метилбутил)пиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)пропан-1,2-диол;

40 N-[(S)-3-(2-этил-4-{5-[2-метокси-6-(3-метилбутил)пиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид;

N-{2-хлор-4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}метансульфонамид;

45 N-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенил)метансульфонамид;

N-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил}метансульфонамид;

N-{4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-

метилфенил}метансульфонамид;

(S)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

(R)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

N-((S)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;

N-((R)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;

(S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

(R)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид; и

N-((R)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид.

Примеры пиридиновых соединений согласно формуле (I) также выбраны из группы, включающей:

(S)-3-{2-хлор-4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол; и

N-(2-этил-4-(5-(2-изопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метилфенил)метансульфонамид.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли могут быть применены в качестве лекарственных средств, например в форме фармацевтических композиций для энтерального или парентерального введения, и являются пригодными для уменьшения количества циркулирующих лимфоцитов и для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, связанных с активированной иммунной системой.

Приготовление фармацевтических композиций может быть осуществлено с использованием методов, известных любому специалисту в области техники (см., например: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins]) посредством введения соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически полезными субстанциями, в лекарственную форму вместе с соответствующим, нетоксичным, инертным, фармацевтически приемлемым твердым или жидким веществом, используемым в качестве носителя, и, если необходимо, стандартными фармацевтическими наполнителями.

Фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) применимы для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активированной иммунной системой.

Такие заболевания или нарушения, ассоциированные с активированной иммунной системой, для профилактики и/или лечения которых могут применяться соединения формулы (I), включают отторжение пересаженных органов, тканей или клеток; болезни «трансплантат против хозяина», возникающие при трансплантации; аутоиммунные синдромы, включая ревматоидный артрит; системную красную волчанку; антифосфолипидный синдром; тиреоидит Хашимото; лимфотический тиреоидит; рассеянный склероз; тяжелую псевдопаралитическую миастению; диабет типа I; увеит

(воспаление сосудистой оболочки глаза); эписклерит; склерит; болезнь Кавасаки, увеоритинит; задний увеит; увеит, связанный с болезнью Бехчета; синдром увеоменингита; аллергический энцефаломиелит; хроническую аллотрансплантатную васкулопатию; постинфекционные аутоиммунные болезни, включая ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит; воспалительные и гиперпролиферативные кожные болезни; псориаз; псориатический артрит; атопический дерматит; миопатию; миозит; остеомиелит; контактный дерматит; экзематозный дерматит; себорейный дерматит; плоский лишай; пузырчатку; буллезную пузырчатку; врожденный буллезный эпидермолиз; крапивницу; ангиодему; васкулит; эритему; кожную эозинофилию; угри; склеродерму; гнездную алопецию; кератоконъюнктивит; хронический двухсторонний конъюнктивит; кератит; герпический кератит; эпителиальную дистрофию роговицы; лейкому роговицы; глазную пузырчатку; язву Мурена; язвенный кератит; склерит; офтальмопатию Гравса; синдром Вогта-Коунаги-Харада; саркоидоз; сенную лихорадку; обратимую обструктивную болезнь дыхательных путей; бронхиальную астму; аллергическую астму; врожденную астму; полученную извне астму; пылевую астму; хроническую или застарелую астму; позднюю астму и гипервосприимчивость дыхательных путей; бронхиолит; бронхит; эндометриоз; орхит; язву желудка; ишемические болезни кишечника; воспалительные болезни кишечника; некротический энтероколит; повреждения кишечного тракта, связанные с термальными ожогами; болезнь брюшины; проктит; эозинофильный гастроэнтерит; мастоцитоз; болезнь Крона; язвенный колит; сосудистые повреждения, вызванные ишемической болезнью и тромбозом; атеросклероз; тучное сердце; миокардит; инфаркт миокарда; синдром воспаленной аорты; общий упадок сил, вызванный вирусной болезнью; тромбоз сосудов; мигрень; ринит; экзему; интерстициальный нефрит; IgA-индуцированную нефропатию; синдром Гудпасчера; гемолитико-уремический синдром; диабетическую нефропатию; гломерулосклероз; гломерулонефрит; табулоинтерстициальный нефрит; интерстициальный цистит; дерматомиозит; синдром Гийена-Барре; болезнь Миньера; полиневрит; мультиплетный неврит; миелит; мононеврит; радикулопатию; гипертирозидизм; базедову болезнь; тиротоксикоз; беспримесную красноклеточную аплазию; апластическую анемию; гипопластическую анемию; идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру; аутоиммунную гемолитическую анемию; аутоиммунную тромбоцитопению; агранулоцитоз; злокачественную анемию; мегалобластическую анемию; анеритроплазию; остеопароз; фиброидное легкое; идиопатическую интерстициальную пневмонию; дерматит; лейкодерму vulgaris; диффузную кератому vulgaris; фотоаллергическую чувствительность; кожную Т-клеточную лимфому; нодозный полиартрит; хорею Хантингтона; хорею Сиденхама; миокардоз; миокардит; склеродерму; гранулому Вегенера; синдром Шегрена; адипоз; эозинофильный фасцит; повреждения десен, периодонта, альвеолярной соединительной ткани, зубной субстанции при лечении; мужскую очаговую алопецию или старческую алопецию; мускульную дистрофию; пиодерму; синдром Сезари; гипофизит; хроническую недостаточность надпочечников; болезнь Аддисона; ишемически-реперфузионное повреждение органов, имеющее место при хранении; эндотоксический шок; псевдомембранный колит; колит, вызываемый лекарством или радиацией; острую ишемическую почечную недостаточность; хроническую почечную недостаточность; рак легкого; злокачественность лимфоидного происхождения; острую или хроническую лимфотическую лейкемию; лимфому; эмфизему легких; катаракту; сидероз; воспаление сетчатой оболочки глаза; старческую пятнистую дегенерацию; рубцевание стекловидного тела; щелочной ожог роговицы; дерматитную эритему; буллезный дерматит; цементный

дерматит; воспаление десен; периодонтит; сепсис; панкреатит; болезнь периферийных артерий; карциогенез; твердые раковые опухоли; метастаз карциномы; гепербаропатию; аутоиммунный гепатит; первичный цирроз печени; склеротический холангит; частичную резекцию печени; острый некроз печени; цирроз; алкогольный цирроз; печеночную недостаточность; скоротечную печеночную недостаточность; скрытую печеночную недостаточность; и "нацеленную на хроническую" печеночную недостаточность.

Предпочтительные заболевания и нарушения, подлежащие лечению и/или профилактике с помощью соединений формулы (I), выбирают из группы, включающей отторжение пересаженных органов таких, как почка, печень, сердце, легкое, поджелудочная железа, роговица и кожа; болезни «трансплантат против хозяина», возникающие при трансплантации клеток спинного мозга; аутоиммунные синдромы, включающие ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительные заболевания кишечника такие, как болезнь Крона и язвенный колит, псориаз, псориатический артрит, тироидит такой, как тироидит Хашимото, увеоретинит; атопические болезни такие, как ринит, конъюнктивит, дерматит; астму; диабет типа I; постинфекционные аутоиммунные болезни, включая ревматоидную лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит; твердые виды рака и опухолевое метастазирование.

Особенно предпочтительные заболевания или нарушения, подлежащие лечению и/или профилактике с помощью соединений формулы (I), выбирают из группы, включающей отторжение пересаженных органов таких, как почка, печень, сердце и легкое; болезнь «трансплантат против хозяина», возникающая при трансплантации клеток спинного мозга; аутоиммунные синдромы, включающие ревматоидный артрит, рассеянный склероз, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона и тироидит Хашимото; и атопический дерматит. Наиболее предпочтительными заболеваниями или нарушениями, подлежащими лечению и/или профилактике с помощью соединений формулы (I), являются рассеянный склероз и псориаз.

Настоящее изобретение относится также к способу профилактики или лечения заболеваний или нарушений, упомянутых в описании выше, заключающемуся во введении субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I).

Кроме того, соединения формулы (I) также применяются в комбинации с одним или несколькими иммуномоделирующими агентами, используемыми для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, упомянутых в описании выше. Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения названные агенты выбираются из группы, включающей иммуносупрессанты, кортикостероиды, НПВП, цитотоксические лекарства, ингибиторы молекулярной адгезии, цитокины, ингибиторы цитокинов, антагонисты рецептора цитокина и рекомбинантные рецепторы цитокина.

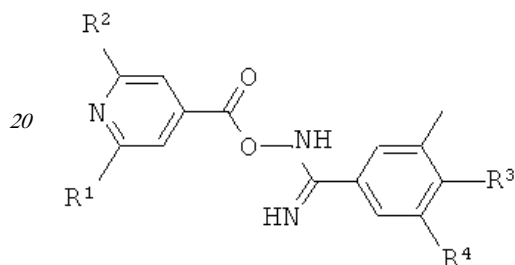
Настоящее изобретение относится также к применению соединения формулы (I) для получения фармацевтической композиции необязательно для применения в комбинации с одним или несколькими иммуномоделирующими агентами, используемыми для профилактики и/или лечения заболеваний или нарушений, упомянутых в описании выше.

Соединения формулы (I) могут быть получены методами, приведенными ниже, методами, приведенными в примерах, или аналогичными методами. Оптимальные реакционные условия варьируются в зависимости от применяемых реагентов или растворителей, причем такие условия могут быть выбраны специалистом в области техники с помощью ряда оптимизированных методик.

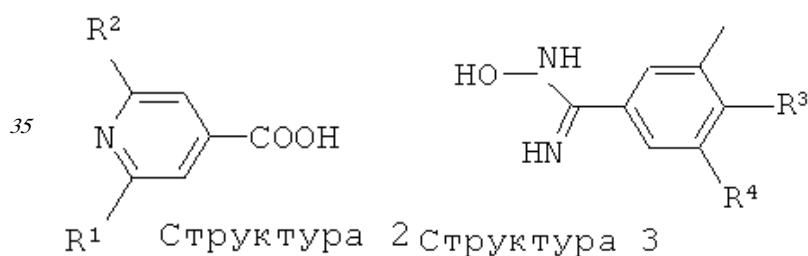
Соединения формулы (I) по настоящему изобретению могут быть получены согласно общей последовательности реакций, представленной ниже. Далее описаны только

некоторые из возможных синтетических путей, приводящих к соединениям формулы (I).

Соединения формулы (I), которые представляет производное 5-пиридин-4-ил-[1,2,4] оксадиазола, получают реакцией соединения структуры (1) в растворителе таком, как толуол, пиридин, ДМФ, ТГФ, диоксан, ДМЭ и им подобные, при комнатной температуре или повышенных температурах, в присутствии или отсутствие вспомогательных веществ таких, как кислоты (например, трифторуксусная кислота, уксусная кислота, HCl и т.п.), основания (например, NaN, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, NEt₃ и т.п.), соли тетраалкиламмония или поглощающих воду агентов (например, оксалилхлорид, ангидрид карбоновой кислоты, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, молекулярные сита, реагент Бургесса и т.п.) (Литература: например, A.R.Gangloff, J.Litvak, E.J.Shelton, D.Sperandio, V.R.Wang, K.D.Rice, Tetrahedron Lett., 42 (2001), 1441-1443; T.Suzuki, K.Iwaoka, N.Imanishi, Y.Nagakura, K.Miyta, H.Nakahara, M.Ohta, T.Mase, Chem. Pharm. Bull., 47 (1999), 120-122; R.F.Poulain, A.L.Tartar, B.P.Deprez, Tetrahedron Lett., 42 (2001), 1495-1498; R.M.Srivastava, F.J.S.Oliveira, D.S.Machado, R.M.Souto-Maior, Synthetic Commun., 29 (1999), 1437-1450; E.O.John, J.M.Shreeve, Inorganic Chemistry, 27 (1988), 3100-3104; B.Kaboudin, K.Navaee, Heterocycles, 60 (2003), 2287-2292).

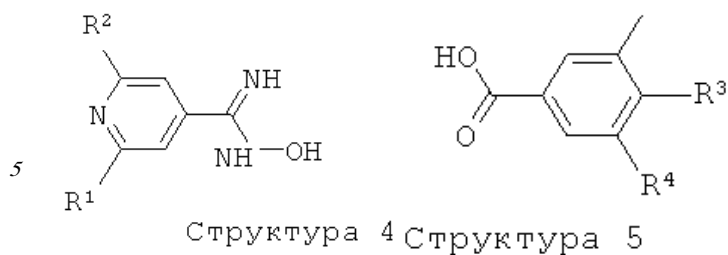


25 Соединения структуры (1) могут быть получены реакцией соединения структуры (2) с соединением структуры (3) в растворителе таком, как ДМФ, ТГФ, ДХМ и им подобные, в присутствии одного или более конденсирующих агентов таких, как ТБТУ, ДЦК, ЭДК, ГБТУ, КДИ и им подобные, и в присутствии или отсутствие основания такого, как NEt₃, ДИПЭА, NaN, K₂CO₃ и им подобные. (Литература: например, A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, J. Org. Chem., 68 (2003) 7316-7321; и литература, цитируемая выше).

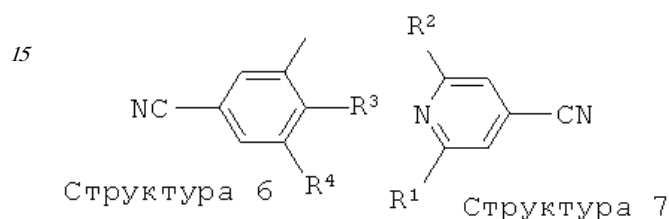


40 Соединения формулы (I), которые представляет производное 3-пиридин-4-ил-[1,2,4] оксадиазола, получают аналогичным методом. (Литература: например, С.Т. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, Tetrahedron Lett., 40 (1999) 3275-3278) посредством реакции соединения структуры (4) с соединением структуры (5) и последующей циклизации соответствующего промежуточного гидроксиамидинового сложного эфира.

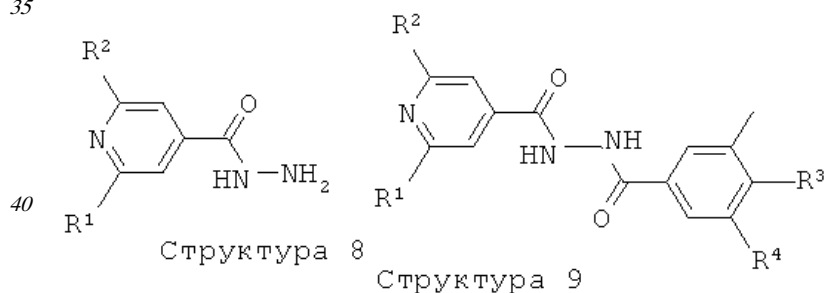
45



Соединения структуры (3) и (4) могут быть получены реакцией соединения структуры (6) и (7) соответственно с гидросиламином или одной из его солей в растворителе таком, как MeOH, EtOH, пиридин и им подобные, в присутствии или отсутствие основания такого, как Na₂CO₃, K₂CO₃, трет-бутипат калия, NEt₃ и им подобные. (Литература: например, E.Meyer, A.C.Joussef, H.Gallardo, Synthesis, 2003, 899-905, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA)).



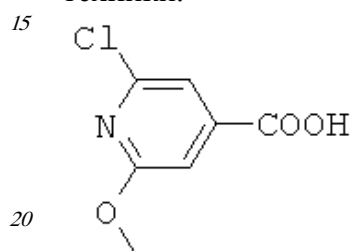
20 В зависимости от природы функциональных групп, присутствующих в остатке R³ в структурах (3), (5) и (6), этим функциональным группам может потребоваться временная защита. Соответствующие защитные группы известны специалистам в области техники и включают, например, бензильную или триалкилсилильную группу для защиты спирта, кетальную группу для защиты диола, и т.п. Эти защитные группы могут быть введены с использованием стандартных методов (например, T.W.Greene, P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, Wiley New York, 1991; P.J.Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart, 1994). Альтернативно, требуемые остатки R³ и R⁴, в частности R³, могут быть также введены на более поздних стадиях, которые, например, следуют за конденсацией пиридиновых соединений структуры (2) или (4) с фенильными производными структуры (3) или (5) с использованием соответствующего предшественника соединения структуры (3) и (5). Фенильные соединения структуры (3), (5) и (6) или их предшественники являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены согласно методам, известным специалисту в области техники.



Соединения формулы (I), которые представляет производное 2-пиридин-4-ил-[1,3,4] оксадиазола, получают подобным образом посредством реакции соединения структуры (2) с гидразином (с использованием конденсирующего агента такого, как ТБТУ, ДЦК, ЭДК, ГБТУ, РубОФ, КДИ и им подобные) с образованием соединения структуры (8), которое затем конденсируют с соединением структуры (5), получая соединение структуры (9). Соединение структуры (9) может быть также получено следующим

обратным реакционным путем, то есть посредством первоначальной конденсации соединения структуры (5) с гидразином и последующей реакции соответствующего промежуточного гидразида с соединением структуры (2). Дегидратация соединения структуры (9) для образования требуемого производного 2-пиридин-4-ил-[1,3,4] оксадиазола осуществляют путем обработки соединения структуры (9) таким реагентом, как POCl_3 , CCl_4 или CBr_4 в комбинации с PPh_3 , P_2O_5 , реагентом Бургесса и им подобные, в растворителе таком, как толуол, MeCN , диоксан, ТГФ, CHCl_3 и им подобные, при температурах от 20 до 120°C в присутствии или отсутствие микроволнового облучения. (Литература: например, M.A.Garcia, S.Martin-Santamaria, M.Cacho, F.Moreno de la Llave, M.Julian, A.Martinez, B.De Pascual-Teresa, A.Ramos, J.Med. Chem., 48 (2005) 4068-4075; C.T.Brain, J.M.Paul, Y.Loong, P.J.Oakley, Tetrahedron Lett., 40 (1999) 3275-3278).

Методы, применяемые для перевода соединения структуры (2) или (5) в соединение структуры (7) или (6) соответственно, или наоборот, известны специалистам в области техники.



Структура 10

Соединения структуры (2) могут быть получены реакцией 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты или ее соответствующего сложноэфирного производного с метанолом в присутствии или отсутствие основания такого, как NaOH , NaOMe , трет-бутоксид, калия и подобные им, в растворителе таком, как метанол, ТГФ, диоксан и подобные им, с получением соединения структуры (10) ($\text{R}=\text{H}$ или предпочтительно Me , Et , трет-бутил и т.п.). (Литература: например, N.Wild, U.Groth, Eur. J. Org. Chem., 2003, 4445-4449). Соединение структуры (10) может быть затем введено в реакцию с соответствующим алкил- или циклоалкилцинковым реагентом в условиях проведения реакции Негиши (см., например, H.Matsushita, E.Negishi, J.Org. Chem., 47 (1982) 4161-4165) с соответствующим алкильным или циклоалкильным реагентом Гриньяра, например, в присутствии $\text{Fe}(\text{acac})_3$, в растворителе таком, как ТГФ, диоксан, ДМФ, N-МП и им подобные, или в комбинации этих растворителей, при температурах в интервале от -78 до 25°C, в условиях проведения реакции Ферстнера (см.: например, A.Fiirstner, A.Leitner, M.Mendez, H.Krause, J. Am. Chem. Soc, 124 (2002) 13856-13863; A.Fiirstner, A.Leitner, Angew. Chem., 114 (2002) 632-635), или с соответствующим, алкил-, циклоалкил- или алкенилборным производным (см., например, F.Kerins, D.F.O'Shea, J.Org. Chem., 67 (2002) 4968-4971) в условиях проведения реакции конденсации Сузуки (см. например, H.Doucet, Eur. J.Org. Chem., 2008, 2013-2030). В случае когда для введения углеродной структуру R^1 используются алкенилборные производные, для получения требуемой алкильной или циклоалкильной группы необходима последующая стадия гидрирования. Наконец, в случае использования в стадиях, указанных выше, сложного эфира пиридин-4-карбоновой кислоты, для получения требуемых соединений структуры (2) необходимо проведение основного или кислого гидролиза этого сложного эфира.

Поскольку соединения формулы (I) получают в виде смеси энантиомеров, энантиомеры могут быть разделены с помощью методов, известных любому специалисту в области техники: например, путем образования и разделения диастереомерных солей

с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной стационарной фазы такой, как Regis Whelk-O1(R.R) (10 мкм) колонка, Daicel ChiralCel OD-H (5-10 мкм) колонка или Daicel ChiralPak IA (10 мкм) или AD-H (5 мкм) колонка. Типичные условия хиральной ВЭЖХ включают использование изократной смеси элюента А (EtOH, в присутствии или
5 отсутствие амина такого, как триэтиламин или диэтиламин) и элюента Б (гексан), при скорости истечения от 0,8 до 150 мл/мин.

Экспериментальная часть

Все температуры измерены в °С. Соединения охарактеризованы с помощью: ¹H-
10 ЯМР (300 МГц) или, ³C-ЯМР (75 МГц) (Varian Oxford; химические сдвиги приведены в м. д. относительно используемого растворителя; мультиплеты: s=одиночный, d=дублет, t=триплет; p=пентет, hex=гексет, hept=гептет, m=мультиплет, константы сопряжения приведены в Гц); с помощью ЖХ-МС (Finnigan Navigator с HP 1100 Binary Pump и DAD, колонка: 4,6×50 мм, Zorbax SB-AQ, 5 мкм, 120 А, градиент: 5-95% ацетонитрила в воде,
15 1 мин, с 0,04% трифторуксусной кислоты, скорость истечения: 4,5 мл/мин), tR (время удерживания) приведено в мин, (времена удерживания или ЖХ-МС, помеченные **, относятся к ЖХ, проводимой в следующих условиях: колонка: Zorbax Extended C18, 1,8 мкм, 4,6×20 мм, градиент: 5-95% MeCN в воде, 1 мин, с 0,04% ТФК, истечение: 4,5 мл/мин); с помощью ТСХ (ТСХ-пластины от фирмы Merck, силикагель 60 F₂₅₄); или с
20 помощью температур плавления. Соединения очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: X-terra RP18, 50×19 мм, 5 мкм, градиент: 10-95% MeCN в воде, содержащей 0,5% муравьиной кислоты) или с помощью СДЖХ (Labomatic MD-80-100 насос, Linear UVIS-201 детектор, колонка: 350×18 мм, Labogel-RP-18-5s-100, градиент: от 10% MeOH в воде до 100% MeOH).

Аббревиатуры (используемые в данном описании):

БСА - бычий-сывороточный альбумин, реагент Бургесса- гидроксид-метоксикарбонилсульфамойлтриэтиламмония, ЖХ - жидкостная хроматография, КДИ - карбонилдиимидазол, ДЦК - дициклогексилкарбодимид, ДХМ - дихлорметан, ДЭАД - диэтилазодикарбоксилат, ДИПЭА - диизопропилэтиламин (основание Хюнига,
30 этилдиизопропиламин), ДМЭ - диметоксиэтан, ДМФ - диметилформамид, ДМСО - диметилсульфоксид, dppf - 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, ЭА - этилацетат, ЭДК - N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид, Et - этил, EtOH - этанол, Fe(acac)₃-Fe (Ш)ацетилацетон-комплекс, ч - час(ы), ГБТУ - гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния, ГОБТ - 1-гидроксибензотриазол, ВЭЖХ -
35 высокоэффективная жидкостная хроматография, ЖХ-МС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия, Me - метил, MeCN - метилацетат, MeOH - метанол, мин - минута (ы), СДЖХ - жидкостная хроматография среднего давления, NaOAc - ацетат натрия, Net₃ - триэтиламин, N-МП - N-метилпирролидон, OAc - ацетат, Pd(dppf) - комплекс палладий/1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, Ph - фенил, PPh₃ - трифенилфосфин,
40 RuBOF - гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трис-пирролидин фосфония, S1P - сфингозин 1-фосфат, ТБМЭ - трет-бутилметилловый эфир, ТБТУ - тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,2,3,3-тетраметилуруния, трет - третичный, ТЭА - триэтиламин ТФК - трифторуксусная кислота, ТГФ - тетрагидрофуран, ТСХ - тонкослойная
45 хроматография, tR - время удерживания.

Получение промежуточных соединений

2-Хлор-6-метилизоникотиновая кислота

Названное в заголовке соединение и его этиловый эфир коммерчески доступны.

2-(1-Этилпропил)-6-метоксиизоникотиновая кислота

а) К раствору 2,6-дихлоризоникотиновой кислоты (200 г, 1,04 молей) в метаноле (3 л) прибавляют 32%-ный водный раствор NaOH (770 мл). Смесь в процессе перемешивания становится теплой (34°C), после чего ее нагревают при температуре 70°C в течение 4 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь нейтрализуют, добавляя 32%-ный водный раствор HCl (100 мл) и 25%-ный водный раствор HCl (700 мл). Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся белый осадок отделяют, промывают метанолом и высушивают. Фильтрат выпаривают и остаток суспендируют в воде (200 мл). Образовавшуюся смесь нагревают при температуре 60°C. Твердое вещество отделяют, промывают водой и высушивают. Объединенные твердые смеси представляют собой 2-хлор-6-метоксиизоникотиновую кислоту (183 г) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС: $t_R=0,80$ мин, $[M+1]^+=187,93$.

б) К суспензии 2-хлор-6-метоксиизоникотиновой кислоты (244 г, 1,30 молей) в метаноле (2,5 л) прибавляют H₂SO₄ (20 мл). Смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 24 ч, после чего охлаждают до температуры 0°C. Твердое вещество отделяют, промывают метанолом (200 мл) и водой (500 мл) и высушивают под высоким давлением, получая метиловый эфир 2-хлор-6-метоксиизоникотиновой кислоты (165 г) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС: $t_R=0,94$ мин, $[M+1]^+=201,89$.

в) В атмосфере аргона Pd(dppf) (3,04 г, 4 ммоль) прибавляют к раствору метилового эфира 2-хлор-6-метоксиизоникотиновой кислоты (50 г, 0,248 молей) в ТГФ (100 мл), а затем через капельную воронку добавляют 0,5-молярный раствор 3-пентилцинкбромида в ТГФ (550 мл). После завершения добавления смесь нагревают при температуре 85°C в течение 18 ч, после чего ее охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду (5 мл) и смесь концентрируют. Сырой продукт очищают путем фильтрования через силикагель (350 г), используя смесь гептан:ЭА в соотношении 7:3, получая при этом метиловый эфир 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (53 г) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,79 (t, J=7,5 Гц, 6H), 1,63-1,81 (m, 4H), 2,47-2,56 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,12 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J=1,0 Гц, 1H).

г) Раствор метилового эфира 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (50 г, 0,211 молей) в этаноле (250 мл), воду (50 мл) и 32%-ный водный раствор NaOH (50 мл) перемешивают при температуре 80°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрируют, остаток растворяют в воде (200 мл) и экстрагируют ТБМЭ. Органическую фазу отделяют и однократно промывают водой (200 мл). ТБМЭ фазу отбрасывают. Объединенные водные фазы подкисляют, добавляя 25%-ный водный раствор HCl, и экстрагируют этилацетатом (400+200 мл). Объединенные органические экстракты концентрируют и к остатку добавляют воду (550 мл), после чего смесь нагревают при температуре 70°C, охлаждают до комнатной температуры и образовавшийся осадок отделяют и высушивают, получая названное в заголовке соединение (40,2 г) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС: $t_R=0,95$ мин, $[M+1]^+=224,04$;

¹H ЯМР (D₆-DMCO): δ 0,73 (t, J=7,3 Гц, 6H), 1,59-1,72 (m, 4H), 2,52-2,58 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=1,0 Гц, 1H).

2-Метокси-6-(3-метилбутил)изоникотиновая кислота

Названное в заголовке соединение получают аналогично получению 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС: $t_R=0,94$ мин, $[M+1]^+=224,05$;

5 ^1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 0,92 (d, $J=5,8$ Гц, 6H), 1,54-1,62 (m, 3H), 2,70-2,76 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,99 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 13,52 (s).

2-Циклопентил-6-метоксиизоникотиновая кислота

Названное в заголовке соединение получают аналогично получению 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

10 ЖС-МС: $t_R=0,93$ мин, $[M+1]^+=222,02$;

^1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,68-1,77 (т, 2H), 1,81-1,90 (m, 4H), 2,03-2,12 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 7,18 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J=0,8$ Гц, 1H).

2-Циклогексил-6-метоксиизоникотиновая кислота

15 Названное в заголовке соединение получают аналогично получению 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС: $t_R=0,98$ мин, $[M+1]^+=236,01$;

20 ^1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,17-1,29 (m, 1H), 1,31-1,43 (m, 2H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,66 (tt, $J=11,3, 3,3$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 7,00 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=1,0$ Гц, 1H).

2-Циклопентил-N-гидрокси-6-метоксиизоникотинамидин

25 а) Раствор метилового эфира 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (3,19 г, 13,6 ммоль) в 7-нормальном растворе NH_3 в метаноле (50 мл) перемешивают при температуре 60°C в течение 18 ч. Затем растворитель удаляют в вакууме, а остаток высушивают под высоким давлением, получая сырой 2-циклопентил-6-метоксиизоникотинамид (3,35 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,57$ мин, $[M+1]^+=221,38$.

30 б) Пиридин (8,86 г, 91,3 ммоль) прибавляют к раствору 2-циклопентил-6-метоксиизоникотинамида (3,35 г, 15,2 ммоль) в ДХМ (100 мл). Смесь охлаждают до температуры 0°C , после чего добавляют порциями ангидрид трифторуксусной кислоты (9,58 г, 45,6 ммоль). Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 1 ч, а затем разбавляют ДХМ (100 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и рассолом (100 мл). Отделенную органическую фазу высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептан:ЭА в соотношении 9:1 и получая при этом 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиннитрил (2,09 г) в виде бледно-желтого масла.

40 ЖС-МС**: $t_R=0,80$ мин, $[M+1]^+=$ не обнаружен;

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,61-1,82 (m, 6H), 1,94-2,03 (m, 2H), 3,16 (квинт., $J=7,8$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (s, 1H).

45 в) К раствору 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиннитрила (2,09 г, 10,3 ммоль) в метаноле (100 мл) прибавляют гидрохлорид гидроксиламина (2,15 г, 31,0 ммоль) и $NaHCO_3$ (3,04 г, 36,2 ммоль). Смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 18 ч, после чего фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в

этилацетате (300 мл) и промывают водой (30 мл). Промывные воды снова экстрагируют этилацетатом (4 раза по 100 мл) и ДХМ (4 раза по 100 мл). Объединенные органические экстракты высушивают над $MgSO_4$, фильтруют, концентрируют и высушивают под высоким давлением, получая названное в заголовке соединение (2,74 г) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,47$ мин, $[M+1]^+=236,24$;

1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,61-1,82 (m, 6H), 1,92-2,01 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 5,90 (s, 2H); 6,86 (s, 1H), 7,13 (s, 1H); 9,91 (s, 1H).

Гидразид 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты

а) К раствору 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (2,00 г, 9,04 ммоль), бензиловому эфиру гидразинкарбоновой кислоты (1,50 г, 9,04 ммоль) и ДИПЭА (2,34 г, 18,1 ммоль) в ДХМ (40 мл) прибавляют ТБТУ (3,19 г, 9,94 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего разбавляют этилацетатом (250 мл), дважды промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (150 мл), затем рассолом (100 мл), высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептан:ЭА в соотношении 4:1 и получая при этом бензиловый эфир N' -(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-карбонил)гидразинкарбоновой кислоты (2,74 г) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=0,74$ мин, $[M+1]^+=369,69$;

1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,62-1,83 (m, 6H), 1,95-2,05 (m, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 9,45 (s, 1H), 10,52 (s, 1H).

б) 10%-ный Pd/C (500 мг) прибавляют к раствору бензилового эфира N' -(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-карбонил)гидразинкарбоновой кислоты (2,74 г, 7,42 ммоль) в ТГФ (50 мл) и метаноле (50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре под давлением водорода (1 бар) в течение 25 ч. Затем катализатор удаляют путем фильтрования, после чего фильтрат концентрируют и высушивают под высоким давлением, получая названное в заголовке соединение (1,58 г) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,51$ мин, $[M+1]^+=236,20$;

1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,60-1,82 (m, 6H), 1,94-2,03 (m, 2H), 3,08-3,19 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,56 (s расширенный, 2H), 6,93 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 9,94 (s, 1H).

3-Этил-4-гидрокси-5-метилбензонитрил

Названное в заголовке соединение получают из 3-этил-4-гидрокси-5-метилбензальдегида, следуя литературным методикам (А.К.Chakraborti, G.Kaur, Tetrahedron, 55 (1999) 13265-13268).

ЖС-МС: $t_R=0,90$ мин;

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,24 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,63 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,19 (s, 1H), 7,30 (s, 2H).

3-Хлор-4-гидрокси-5-метилбензонитрил

Названное в заголовке соединение получают из коммерчески доступного 2-хлор-6-метилфенола аналогично литературным методикам (см. получение 3-этил-4-гидрокси-5-метилбензонитрила).

ЖС-МС: $t_R=0,85$ мин;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,53 (d, $J=1,8$ Гц, 1H).

3-Этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидин

5 Названное в заголовке соединение получают из 3-этил-4-гидрокси-5-метилбензонитрила или из коммерчески доступного 2-этил-6-метилфенола, следуя литературным методикам (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem., 41 (1998) 1846-1854; A.K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron, 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis, 2003, 899-905).

10 ЖС-МС: $t_R=0,55$ мин;

^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$): δ 9,25 (s расширенный, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

3-Хлор-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидин

15 Названное в заголовке соединение получают из коммерчески доступного 2-хлор-6-метилфенола аналогично литературным методикам (см., например, B. Roth et al. J. Med. Chem., 31 (1988) 122-129; и литературу, цитированную при получении 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина).

3-хлор-4-гидрокси-5-метилбензальдегид:

20 ЖС-МС: $t_R=0,49$ мин, $[\text{M}+1]^+=201,00$;

^1H ЯМР δ 2,24 (s, 2H), 2,35 (s, 4H), 5,98 (s расширенный, 1H), 7,59 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 9,80 (s, 1H);

25 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидин: ^1H ЯМР ($\text{D}_6\text{-DMCO}$): δ 2,21 (s, 3H), 5,72 (s расширенный, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,29 (s расширенный, 1H), 9,48 (s расширенный, 1H).

(R)-4-(2,2-Диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-N-гидрокси-5-метилбензамидин

30 а) К раствору 3-этил-4-гидрокси-5-метилбензонитрила (2,89 г, 17,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) прибавляют (R)-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-ил)метанол (2,84 г, 21,5 ммоль), а затем трифенилфосфин (5,81 г, 21,5 ммоль). Смесь охлаждают на ледяной бане, после чего прикапывают ДЭАД (9,36 г, 21,5 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель затем удаляют в вакууме, а остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептан:ЭА в соотношении 85:15 и получая при этом (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-5-метилбензонитрил (4,45 г) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=0,75$ мин, $[\text{M}+1]^+=$ не определен;

40 ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,65-2,77 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,94-4,00 (t, 1H), 4,21 (t, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,52 (квинт, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

45 б) К смеси (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-5-метилбензонитрила (4,45 г, 16,2 ммоль) и NaHCO_3 (4,75 г, 56,6 ммоль) в метаноле (30 мл) прибавляют гидрохлорид гидроксиламина (3,37 г, 48,5 ммоль). Смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 18 ч, после чего фильтруют и растворитель из фильтрата удаляют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате и промывают небольшим количеством воды и рассолом. Органическую фазу отделяют, высушивают над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют и высушивают, получая названное в заголовке соединение

(5,38 г) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,46$ мин, $[M+1]^+=309,23$;

1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,17 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,57-
 5 2,69 (m, 2H), 3,73-3,84 (m, 3H), 4,12 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,39-4,45 (m, 1H), 5,76 (s расширенный,
 2H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 9,47 (s, 1H).

(R)-3-Хлор-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-N-гидрокси-5-метилбензамидин

10 Названное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (1,39 г) аналогично получению (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-N-гидрокси-5-метилбензамидина, исходя из 3-хлор-4-гидрокси-5-метилбензонитрила и L- α,β -пропилиденглицериола.

ЖС-МС; $t_R=0,66$ мин, $[M+H]^+=314,96$.

15 (S)-4-(3-Амино-2-гидроксипропокси)-3-этил-5-метилбензонитрил
 а) К раствору 3-этил-4-гидрокси-5-метилбензонитрила (5,06 г, 31,4 ммоль) в ТГФ (80 мл) прибавляют трифенилфосфат (9,06 г, 34,5 ммоль) и (R)-глицидол (2,29 мл, 34,5 ммоль). Смесь охлаждают до температуры $0^\circ C$, после чего добавляют ДЭАД в толуоле (15,8 мл, 34,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 18 ч, повышая при этом
 20 температуру реакционной смеси до комнатной температуры. Растворитель затем выпаривают, а сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептан:ЭА в соотношении 7:3 и получая при этом 3-этил-5-метил-4-оксиранилметокси-бензонитрил (5,85 г) в виде желтого масла.

ЖС-МС: $t_R=0,96$ мин; $[M+42]^+=259,08$.

25 б) Указанный выше эпоксид растворяют в 7-нормальном растворе NH_3 в метаноле (250 мл), после чего раствор перемешивают при температуре $65^\circ C$ в течение 18 ч. Растворитель затем выпаривают, получая сырой (S)-4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3-этил-5-метилбензонитрил (6,23 г) в виде желтого масла.

30 ЖС-МС: $t_R=0,66$ мин; $[M+1]^+=235,11$.

N-((S)-3-[2-Этил-4-(N-гидроксикарбамидоил)-6-метилфенокси]-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

а) К раствору (S)-4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3-этил-5-метилбензонитрила (6,23 г, 26,59 ммоль) в ТГФ (150 мл) прибавляют гликолевую кислоту (2,43 г, 31,9 ммоль),
 35 ГОБТ (4,31 г, 31,9 ммоль) и ЭДК-гидрохлорид (6,12 г, 31,9 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего разбавляют насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагируют этилацетатом.

Объединенные органические экстракты высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии,
 40 используя ДХМ, содержащий 8% метанола и получая при этом (S)-N-[3-(4-циано-2-этил-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид (7,03 г) в виде желтого масла.

ЖС-МС: $t_R=0,74$ мин, $[M+1]^+=293,10$;

45 1H ЯМР($CDCl_3$): δ 1,25 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,69 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,48-3,56 (m, 3H), 3,70-3,90 (m, 3H), 4,19 (s, расширенный, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,38 (s, 1H).

б) Полученный выше нитрил превращают в N-гидроксибензамидин согласно литературным методикам (например, E.Meyer, A.C.Joussef, H.Gallardo, Synthesis, 2003,

899-905).

ЖС-МС: $t_R=0,51$ мин, $[M+1]^+=326,13$;

^1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ 1,17 (1, J7,4 Гц, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (q, J7,4 Гц, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 5,27 (s расширенный, 1H), 5,58 (s расширенный, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 9,46 (s расширенный, 1H).

(S)-N-(3-[2-Хлор-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенокси]-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

10 Названное в заголовке соединение получают в виде бежевого воска (1,1 г) аналогично получению N-((S)-3-[2-этил-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенокси]-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамида исходя из 3-хлор-4-гидрокси-5-метилбензонитрила.

ЖС-МС: $t_R=0,48$ мин, $[M+H]^+=331,94$.

15

3-Хлор-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидин

а)

Смесь 4-амино-3-хлор-5-метилбензонитрила (155 мг, 930 мкмоль) и метансульфонилхлорида (2,13 г, 18,6 ммоль, 1,44 мл) нагревают при микроволновом облучении при температуре 150°C в течение 7 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический экстракт 20 высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя смесь гептан:ЭА в соотношении 1:1 и получая при этом N-(2-хлор-4-циано-6-метилфенил)метансульфонамид (105 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

25

ЖС-МС**: $t_R=0,48$ мин;

^1H ЯМР ($CDCl_3$): 82,59 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 6,27 (s, 1H), 7,55 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,65 (d, J=1,5 Гц, 1H).

б)

30 Гидрохлорид гидросиламина (60 мг, 858 мкмоль) и $NaHCO_3$ (72 мг, 858 мкмоль) прибавляют к раствору N-(2-хлор-4-циано-6-метилфенил)метансульфониламида (105 мг, 429 мкмоль) в метаноле (10 мл). Смесь перемешивают при температуре 65°C в течение 18 ч. Растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в небольшом объеме воды (2 мл) и трижды экстрагируют этилацетатом (15 мл). Объединенные органические экстракты высушивают над $MgSO_4$, фильтруют, концентрируют и высушивают, получая 35 названное в заголовке соединение (118 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,19$ мин, $[M+1]^+=277,94$;

^1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,57 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 7,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,5 Гц).

40

3-Этил-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидин

а)

В трехгорлой круглодонной колбе объемом 2,5 л 2-этил-6-метиланилин (250 г, 1,85 моль) растворяют в ДХМ (900 мл) и охлаждают до температуры 5-10°C, после чего добавляют бром (310,3 г, 1,94 моль) в течение 105 мин, поддерживая при этом температуру 5-15°C. После этого к реакционной смеси добавляют водный 32%-ный 45 раствор $NaOH$ (275 мл) в течение 10 мин до образования зеленовато-серой суспензии, поддерживая при этом температуру реакционной смеси ниже 25°C. Затем добавляют ДХМ (70 мл) и воду (100 мл), после чего разделяют фазы. Водную фазу экстрагируют ДХМ (250 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (300 мл) и

концентрируют при температуре 50°C, получая 4-бром-2-этил-6-метиланилин (389 г) в виде коричневого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,27 (t, J=7,3 Гц, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,51 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,61 (s
5 расширенный, 1H), 7,09 (s, 2H).

б) В двухгорлую колбу объемом 4 л помешают 4-бром-2-этил-6-метиланилин (324 г, 1,51 молей), цианид натрия (100,3 г, 1,97 молей), йодид калия (50,2 г, 0,302 молей) и йодид меди(1) (28,7 г, 0,151 молей). Колбу трижды вакуумируют, после чего заполняют азотом и добавляют раствор N,N'-диметилэтилендиамина (191,5 мл, 1,51 молей) в толуоле (750 мл). Смесь нагревают при температуре 118°C и перемешивают при этой температуре
10 в течение 21 ч, затем охлаждают до температуры. 93°C, растворяют в воде (1250 мл), после чего добавляют этилацетат (1250 мл) при температуре 22-45°C. Слои разделяют, органическую фазу промывают 10%-ным водным раствором лимонной кислоты (дважды по 500 мл) и водой (500 мл). Затем органическую фазу выпаривают без досушивания,
15 получая при этом 4-амино-3-этил-5-метилбензонитрил (240 г) в виде черного твердого вещества с металлическим блеском.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,29 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4,10 (s
расширенный, 1H), 7,25 (s, 2H).

в) Указанное в заголовке соединение получают из полученного выше 4-амино-3-
20 этил-5-метилбензонитрила аналогично получению 3-хлор-N-гидрокси-4-метансульфонамино-5-метилбензамидина.

ЖС-МС**: t_R=0,26 мин, [M+1]⁺=272,32.

3-Хлор-4-этансульфонамино-N-гидрокси-5-метилбензамидин

Указанное в заголовке соединение получают аналогично получению 3-хлор-N-
25 гидрокси-4-метансульфонамино-5-метилбензамидина, используя этансульфонилхлорид.

ЖС-МС**: t_R=0,27 мин, [M+1]⁺=292,13;

¹H ЯМР (D₆-DMCO): δ 1,36 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,22 (q, J=7,5 Гц), 5,88 (s,
30 2H), 7,57 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

4-Бензилокси-3-этил-5-метилбензойная кислота

а) К раствору 3-этил-4-гидрокси-5-метилбензальдегида (34,9 г, 0,213 молей,
35 полученного из 2-этил-6-метилфенола согласно литературным данным, цитированным для получения 3-этил-4,М-дигидрокси-5-метилбензамидина) в MeCN (350 мл) прибавляют K₂CO₃ (58,7 г, 0,425 молей) и бензилбромид (36,4 г, 0,213 молей). Смесь перемешивают при температуре 60°C в течение 2 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и дважды экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают водой и концентрируют, получая сырой 4-бензилокси-3-этил-5-
40 метилбензальдегид (45 г) в виде оранжевого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,29 (t, J=7,5 Гц; 3H), 2,40 (s; 3H), 2,77 (q, J=7,8 Гц, 2H), 4,90 (s, 2H),
7,31-7,52 (m, 5H), 7,62 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,66 (d, J=1,8 Гц, 1H), 9,94 (s, 1H).

б) К смеси 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензальдегида (132 г, 0,519 молей) и 2-метил-
45 2-бутена (364 г, 5,19 молей) в трет-бутаноле (1500 мл) добавляют раствор дигидрата NaH₂PO₄ (249 г, 2,08 молей) в воде (1500 мл). К этой смеси затем порциями добавляют NaClO₂ (187,8 г, 2,08 молей). Температуру реакционной смеси поддерживают при этом ниже 30°C, наблюдая при этом выделение газа. После добавления образовавшуюся

двухфазную оранжевую смесь сильно перемешивают в течение 3 ч, после чего разбавляют ТБМЭ (1500 мл). Органический слой отделяют и промывают 20%-ным водным раствором NaHS (1500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу затем трижды экстрагируют 0,5-нормальным водным раствором NaOH (1000 мл), водную фазу подкисляют 25%-ным водным раствором HCl (500 мл) и дважды экстрагируют ТБМЭ (1000 мл). Эти органические экстракты объединяют и выпаривают без досушивания, получая при этом названное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (D₆-DMCO): δ 1,7 (t, J=7,5 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,67 (q, J=7,5 Гц, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,34-7,53 (m, 5H), 7,68 (s, 2H), 12,70 (s, 1H).

Пример 1: (S)-3-(2-Этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)пропан-1,2-диол

а) К раствору 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (190 мг, 732 мкмоль) в ТГФ (10 мл) и ДМФ (2 мл) прибавляют ДИПЭА (190 мг, 1,46 ммоль), а затем ТБТУ (235 мг, 732 мкмоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляют (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-N-гидрокси-5-метилбензамидин (226 мг, 732 мкмоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего разбавляют этилацетатом и промывают водой. Органическую фазу отделяют и концентрируют. Остаток растворяют в диоксане (10 мл) и нагревают при температуре 105°C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют, и сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя ДХМ, содержащий 10% метанола, и получая при этом 4-{3-[4-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-5-метилфенил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин (256 мг) в виде желтого масла;

ЖС-МС: t_R=1,28 мин, [M+H]⁺=496,23.

б) Раствор 4-{3-[4-((R)-2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-5-метилфенил]-[1,2,4]оксадиазол-5-ил}-2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридина (250 мг, 504 мкмоль) в 4-молярном растворе HCl в диоксане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин, после чего концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя ДХМ, содержащий 10% метанола, и получая при этом названное в заголовке соединение (76 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

ЖС-МС: t_R=1,12 мин, [M+H]⁺=456,12;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 0,85 (t, J=7,0 Гц, 6H), 1,33 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,70-1,89 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 2,78 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,82-4,00 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H).

Пример 2: (S)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС: t_R=1,14 мин, [M+H]⁺=454,16;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,72-1,78 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 4H), 2,03-2,15 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,72 (d, J=5,3 Гц, 1H), 2,77 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,81-3,94 (m, 2H), 3,95-3,98 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,31 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,8 Гц), 7,89 (d, J=2,0 Гц, 1H).

Пример 3: (R)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-

ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол

а) Раствор 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (21,0 г, 102 ммоль), 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина (20,0 г, 103 ммоль) и ГОБТ (1,24 г, 9 ммоль) в ТГФ (200 мл) охлаждают до температуры 5°C, после чего по каплям прибавляют раствор ДЦК (20,0 г, 97 ммоль) в ТГФ (100 мл). После завершения прибавления смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, а затем при температуре 75°C в течение 48 ч.

Растворитель выпаривают; а остаток растворяют в ТБМЭ, (200 мл). Образовавшийся осадок удаляют, отфильтровывают и промывают дополнительным количеством ТБМЭ (200 мл). Фильтрат промывают приблизительно 4%-ным водным раствором NaHCO_3 (100 мл) и водой (100 мл) и концентрируют. Сырой продукт перекристаллизовывают из горячего ацетонитрила (200 мл), получая 4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенол (28,6 г) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 4H), 2,05-2,16 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,74 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,25 (квинт, J=7,5 Гц, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,01 (s), 7,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,85 (s, 2H).

б) Смесь 4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенола (250 мг, 659 мкмоль), (R)-3-хлор-1,2-пропандиола (609 мг, 6,59 ммоль) в изопропанол (8 мл) и 3-молярный водный раствор NaOH (2 мл) перемешивают при температуре 60°C в течение 15 ч. Смесь затем разбавляют этилацетатом и промывают рассолом, 1-молярным водным раствором NaOH и снова рассолом. Органический экстракт высушивают над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя ДХМ, содержащий 10% метанола, и получая при этом названное в заголовке соединение (297 мг) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=0,87$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=454,26$.

Пример 4: (S)-3-{4-[5-(2-Циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 2-циклогексил-6-метоксиизоникотиновой кислоты, 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина и (8)-3-хлор-1,2-пропандиола.

ЖС-МС: $t_R=1,16$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=468,08$;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,34-1,40 (m, 1H), 1,40-1,52 (tm, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 2H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 3H), 3,83-4,00 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 4,15-4,21 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (s, 1H).

Пример 5: {2-Хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил)амид этансульфоновой кислоты

Названное в заголовке соединение (65 мг) получают в виде грязно-белого твердого вещества аналогично примеру 11, исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (55 мг, 249 мкмоль) и 3-хлор-4-этансульфониламино-N-гидрокси-5-метилбензамидина (73 мг, 249 мкмоль).

ЖС-МС**: $t_R=0,93$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=477,13$;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,52 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,06-2,17

(m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,32 (q, J=7,3 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,14 (s, 1H).

Пример 6: N-[(2S)-3-(2-Этил-4-(5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид

5 К раствору 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (200 мг, 770 мкмоль) в ДМФ (3 мл) и ТГФ (10 мл) прибавляют ДИПЭА (200 мг, 1,54 ммоль) и ТБТУ (272 мг, 847 мкмоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляют N-((S)-3-[2-этил-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенокси]-2-гидроксипропил)-2-гидрокси-ацетамид (251 мг, 770 мкмоль). Смесь перемешивают
10 при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают рассолом. Органический экстракт концентрируют и остаток растворяют в диоксане (50 мл). Смесь перемешивают при температуре 100°C в течение 2 ч, после чего концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя ДХМ, содержащий 10% метанола, и получая при этом названное в заголовке
15 соединение (180 мг) в виде смолы.

ЖС-МС: $t_R=1,08$ мин, $[M+H]^+=513,13$;

¹H ЯМР (CDCl₃): 8 0,84 (t, J=7,3 Гц, 6H), 1,31 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,68-1,88 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,74 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,50-3,58 (т, 1H), 3,74-3,94 (m, 4H), 4,01
20 (s, 3H), 4,17-4,25 (m, 3H), 7,09 (t расширенный, J=5,5 Гц, 1H), 7,31 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,43 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,8 Гц), 7,88 (d, J=2,0 Гц).

Пример 7: N-((2S)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

25 Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 6, исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС: $t_R=1,09$ мин, $[M+H]^+=511,17$;

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,32 (t, J=7,8 Гц, 3H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 4H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,75 (q, J=7,8 Гц, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,49-3,57 (m, 1H), 3,75-3,92
30 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,18-4,23 (m, 3H), 7,14 (s расширенный, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,87 (s, 1H).

Пример 8: NN-((2S)-3-{4-[5-(2-Циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

35 Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 6, исходя из 2-циклогексил-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС: $t_R=1,21$ мин, $[M+H]^+=525,15$;

¹H ЯМР (CDCl₃): 1,26-1,39 (m, 4H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,99-2,06 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,69-2,79 (m, 3H), 3,51-3,58 (m, 1H),
40 3,75-3,93 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,17-4,24 (m, 3H), 7,16 (s расширенный, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,87 (s, 1H).

Пример 9: N-[(2S)-3-(2-Этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидрокси-N-метилацетамид

45 а) К раствору 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (436 мг, 1,95 ммоль) и ДИПЭА (759 мг, 5,86 ммоль) в ДМФ (30 мл) прибавляют ТБТУ (627 мг, 1,95 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин, после чего добавляют 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидин (379 мг, 1,95 ммоль). Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь затем

разбавляют ДХМ (100 мл) и трижды промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический экстракт высушивают над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток растворяют в диоксане (20 мл) и смесь перемешивают при температуре 100°C в течение 18 ч. Смесь концентрируют и сырой продукт очищают с помощью

5 препаративной ВЭЖХ, получая 2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенол (355 мг) в виде бежевого твердого вещества.

ЖС-МС: $t_R=1,20$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=382,04$;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,84 (t, J=7,3 Гц, 6H), 1,34 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,68-1,89 (m, 4H), 2,36

10 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,74 (q, J=7,8 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,00 (s расширенный, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,85 (s, 2H).

б) Смесь 2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенола (355 мг, 931 мкмоль) и (R)-эпихлоргидрина (861 мг, 9,31 ммоль) в 3-молярном водном растворе NaOH (4 мл) и изопропанол (15 мл) перемешивают при

15 комнатной температуре в течение 18 ч, после чего добавляют вторую порцию (R)-эпихлоргидрина (430 мг, 4,65 ммоль). Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь затем разбавляют этилацетатом (100 мл) и дважды промывают 1-нормальным водным раствором NaOH (дважды по 15 мл), потом рассолом (25 мл). Органический экстракт высушивают над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют.

20 Сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 4-[(2S)-3-(3-этил-5-метил-4-оксиранилметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин (272 мг) в виде белого порошка.

ЖС-МС: $t_R=1,25$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=438,09$.

в) Раствор полученного выше эпоксида (267 мг, 610 мкмоль) в 2-молярном растворе метиламина в метаноле (15 мл) перемешивают в запаянной ампуле при температуре 60°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрируют и сырой продукт очищают с помощью

25 препаративной ТСХ, используя ДХМ, содержащий 10% метанола, получая при этом (2S)-1-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)-3-метиламинопропан-2-ол (299 мг) в виде бежевого твердого вещества.

30

ЖС-МС: $t_R=0,96$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=469,12$;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,84 (t, J=7,3 Гц, 6H), 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,69-1,88 (m, 4H), 2,41

35 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,78 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,85-2,94 (m, 2H), 3,89 (d, J=5,0 Гц, 2H); 4,02 (s, 3H); 4,14-4,20 (m, 1H), 7,32 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,44(d, J=1,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,0 Гц), 7,89 (d, J=1,8 Гц, 1H).

г) ЭДК-гидрохлорид (144 мг, 753 мкмоль) прибавляют к перемешиваемому раствору (2S)-1-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)-3-метиламинопропан-2-ола (294 мг, 627 мкмоль), гликолевой кислоты

40 (57 мг, 753 мкмоль) и ГОБТ (101 мг, 753 мкмоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, затем с помощью препаративной ТСХ, используя дихлорметан, содержащий 10% 7-нормального раствора NH_3 в метаноле, получая при этом названное в заголовке соединение (149 мг) в виде белого твердого

45 вещества.

ЖС-МС: $t_R=1,14$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+=527,17$;

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 0,84 (t, J=7,5 Гц, 6H), 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,69-1,88 (m, 4H), 2,40

(s, 3H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,76 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,76 (d, J=5,3 Гц, 2H), 3,80-3,88 (m, 1H), 3,89-3,94 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 4,28-4,36 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Пример 10: N-((2S)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидрокси-N-метилацетамид

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 9, исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС: $t_R=1,15$ мин, $[M+H]^+=525,14$;

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,30 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 4H), 2,05-2,14 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,74 (q, J=7,5 Гц), 3,07 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 4,26-4,34 (m, 1H), 7,27 (s), 7,48 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Пример 11: N-(2-Хлор-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенил)метансульфонамид

ГОБТ (20 мг, 148 мкмоль) и ЭДК HCl (28 мг, 148 мкмоль) прибавляют к раствору 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (30 мг, 134 мкмоль) в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего добавляют 3-хлор-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидин (38 мг, 136 мкмоль). Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего разбавляют насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Образовавшееся оранжевое масло (65 мг) растворяют в диоксане (5 мл) и нагревают при температуре $80^\circ C$ в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, а сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя смесь гептан:ЭА в соотношении 3:2 и получая при этом названное в заголовке соединение (36 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,88$ мин, $[M+H]^+=465,06$;

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,84 (t, J=7,5 Гц, 6H), 1,69-1,88 (m, 4H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,26 (s, 1H), 7,32 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,43 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,5 Гц, 1H).

Пример 12: N-(2-Хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил)метансульфонамид

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 11, исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС**: $t_R=0,92$ мин, $[M+H]^+=463,01$;

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,70-1,80 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 6,24 (s, 1H), 7,30 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H).

Пример 13: (S)-3-{2-Хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1 исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты и (R)-3-хлор-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-N-гидрокси-5-метилбензамидина.

ЖС-МС**: $t_R=0,89$ мин, $[M+H]^+=460,18$;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,72-1,80 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,03 (t, расширенный, J=5,8 Гц, 1H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,80 (d расширенный, J=5,0 Гц, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,83-3,93 (m, 2H); 4,02 (s, 3H), 4,11-4,14 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 7,30 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=1,8 Гц, 1H).

Пример 14: N-((2S)-3-{2-Хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

Названное в заголовке соединение (135 мг) получают аналогично примеру 6 исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (100 мг, 452 мкмоль) и (S)-N-(3-[2-хлор-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенокси]-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамида (150 мг, 452 мкмоль).

ЖС-МС**: t_R=0,85 мин, [M+H]⁺=517,21;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,69-1,80 (m, 2H), 1,83-1,95 (m, 4H), 2,06-2,15 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,81 (ddd, J=14,1, 6,5, 3,5 Гц, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,06 (dd, J=9,5, 4,8 Гц, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,21-4,26 (m, 1H), 7,12 (t расширенный, J=6,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,48 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,05 (d, J=1,8 Гц, 1H).

Пример 15: (S)-3-(2-Этил-4-{5-[2-метокси-6-(3-метилбутил)пиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)пропан-1,2-диол

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 2-метокси-6-(3-метилбутил)изоникотиновой кислоты и (R)-4-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметокси)-3-этил-N-гидрокси-5-метилбензамидина.

ЖС-МС: t_R=1,14 мин, [M+H]⁺=456,16;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,00 (d, J=6,3 Гц, 6H), 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,64-1,74 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,77 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,81-2,86 (m, 2H), 3,82-3,94 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,32 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,49 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,89 (s, 1H).

Пример 16: N-[(2S)-3-(2-Этил-4-(5-[2-метокси-6-(3-метилбутил)-пиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид

Названное в заголовке соединение (12 мг) получают аналогично примеру 6, исходя из 2-метокси-6-(3-метилбутил)изоникотиновой кислоты (60 мг, 269 мкмоль) и (S)-N-(3-[2-хлор-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенокси]-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамида (87 мг, 269 мкмоль).

ЖС-МС: t_R=1,10 мин, [M+H]⁺=513,23;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,00 (d, J=6,3 Гц, 6H), 1,32 (t, J=7,8 Гц, 3H), 1,64-1,73 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (q, J=7,5 Гц, 2H), 2,81-2,87 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,77-3,94 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 4,19-4,25 (m, 3H), 7,00 (t расширенный, J=6,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=0,5 Гц, 1H), 7,49 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Пример 17: N-(2-Хлор-4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил)метансульфонамид

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 11, исходя из 2-циклогексил-6-метоксиизоникотиновой кислоты.

ЖС-МС**: t_R=0,94 мин, [M+H]⁺=477,12;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,27-1,68 (m, 5H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,00-2,07 (m,

2H), 2,65 (s, 3H), 2,75 (tt, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 3,17 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,23 (s, 1H), 7,31 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,48 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,07 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,8 Гц, 1H).

Пример 18: N-(2-Этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенил)метансульфонамид

5 Названное в заголовке соединение (24 мг) получают аналогично примеру 11 исходя из 2-(1-этилпропил)-6-метоксиизоникотиновой кислоты (32 мг, 143 мкмоль) и 3-этил-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидина (40 мг, 150 мкмоль).

ЖС-МС**: $t_R=0,91$ мин, $[M+H]^+=459,09$;

10 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, J=7,3 Гц, 6H), 1,36 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,69-1,89 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,93 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,92 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Пример 19: N-(4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил)метансульфонамид

15 Названное в заголовке соединение (48 мг) получают аналогично примеру 11, исходя из 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (48 мг, 217 мкмоль) и 3-этил-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидина (62 мг, 228 мкмоль):

ЖС-МС**: $t_R=0,91$ мин, $[M+H]^+=457,05$;

20 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,35 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,93 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,21-3,30 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,88 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Пример 20: N-{4-[5-(2-Циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил}метансульфонамид

25 Названное в заголовке соединение (7 мг) получают аналогично примеру 11, исходя из 2-циклогексил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (40 мг, 147 мкмоль) и 3-этил-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидина (42 мг, 155 мкмоль).

ЖС-МС**: $t_R=0,94$ мин, $[M+H]^+=471,02$;

30 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,35 (t, J=7,8 Гц, 3H), 1,40-1,70 (m, 5H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,93 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,18 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,87 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,99 (s, 1H).

Пример 21: (S)-3-{4-[3-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол

35 а) К раствору 2-циклопентил-N-гидрокси-6-метоксиизоникотинамида (870 мг, 3,70 ммоль), 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензойной кислоты (1,00 г, 3,70 ммоль) и ДИПЭА (1,44 г, 11,1 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавляют ТБТУ (1,43 г, 4,44 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего разбавляют этилацетатом (150 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяют, промывают

40 насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), затем рассолом (50 мл), высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Оставшееся бледно-коричневое масло растворяют в диоксане (40 мл) и перемешивают при температуре $115^\circ C$ в течение 48 ч. Растворитель выпаривают и сырой продукт очищают с помощью колоночной

45 хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептан:ЭА в соотношении 1:9, получая при этом 4-[5-(4-бензилокси-3-этил-5-метилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-циклопентил-6-метоксипиридин (1040 мг) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=1,11$ мин, $[M+H]^+=470,26$.

б) 10%-ный Pd/C (150 мг) прибавляют к раствору 4-[5-(4-бензилокси-3-этил-5-метилфенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-циклопентил-6-метоксипиридина (1040 мг, 2,22 ммоль) в ТГФ (20 мл) и метанол (20 мл). Смесь перемешивают под давлением водорода (1 бар) при комнатной температуре в течение 24 ч. Катализатор удаляют путем
5 фильтрования и фильтрат концентрируют и высушивают, получая 4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенол (672 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

ЖС-МС**: $t_R=0,97$ мин, $[M+H]^+=380,27$.

в) Смесь 4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенола (150 мг, 395 мкмоль) и (8)-3-хлорпропан-1,2-диола (366 мг, 3,31 ммоль) в изопропанол (4 мл) и 3-нормальном водном растворе NaOH (1 мл) перемешивают при температуре 70°C в течение 48 ч, после чего разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают 1-молярным водным раствором NaOH (20 мл), а затем рассолом (20 мл),
15 высушивают над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, получая названное в заголовке соединение (95 мг) в виде бледно-коричневого масла.

ЖС-МС**: $t_R=0,88$ мин, $[M+H]^+=454,08$;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,34 (t, J=7,0 Гц, 3H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,82-1,96 (m, 4H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,79 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,81-3,99 (m, 4H), 4,01 (s, 3H), 4,15-4,22 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

Пример 22: (R)-3-{4-[3-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфеноксипропан-1,2-диол

25 Названное в заголовке соединение (66 мг) получают в виде почти бесцветного масла аналогично примеру 21, исходя из 4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенола (100 мг, 264 мкмоль) и (R)-3-хлорпропан-1,2-диола (244 мг, 2,21 ммоль).

ЖС-МС**: $t_R=0,88$ -мин; $[M+H]^+=454,21$.

30 Пример 23: N-(2S)-3-(4-[3-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфеноксипропан-1,2-диол)-2-гидроксиацетамид

а) Смесь 4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенола (150 мг, 395 мкмоль) и (R)-эпихлоргидрина (366 мг, 3,95 ммоль) в изопропанол (4 мл) и 3-нормальный водный раствор NaOH (1 мл) перемешивают при
35 комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают 1-молярным водным раствором NaOH (20 мл), а затем рассолом (20 мл), высушивают над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ТСХ, используя смесь гептан:ЭА в соотношении 1:1, получая
40 при этом 2-циклопентил-4-[5-((S)-3-этил-5-метил-4-оксиранилметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метоксипиридин (96 мг) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=1,02$ мин, $[M+H]^+=436,18$.

б) Раствор 2-циклопентил-4-[5-((S)-3-этил-5-метил-4-оксиранилметоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метоксипиридина (96 мг, 220 мкмоль) в 7-нормальном растворе NH₃ в метаноле (5 мл) перемешивают при температуре 65°C в течение 24 ч. Смесь
45 выпаривают и высушивают, получая сырой (2S)-1-амино-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфеноксипропан-2-ол (101 мг) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=0,72$ мин, $[M+H]^+=453,27$.

в) К раствору (2S)-1-амино-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-2-ола (100 мг, 220 мкмоль), гликолевой кислоты (22 мг, 289 мкмоль) и ДИПЭА (86 мг, 666 мкмоль) в ДМФ (3 мл) прибавляют ТБТУ (93 мг, 289 мкмоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего разбавляют этилацетатом (50 мл) и промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), а затем рассолом (20 мл). Органический экстракт высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, получая названное в заголовке соединение (65 мг) в виде почти бесцветного масла.

ЖС-МС**: $t_R=0,84$ мин, $[M+H]^+=511,03$;

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,33 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,76 (q, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 3H), 7,08 (t, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,93 (s, 1H).

Пример 24: N-((2R)-3-{4-[3-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 23, используя (S)-эпихлоргидрин.

ЖС-МС**: $t_R=0,84$ мин, $[M+H]^+=511,27$.

Пример 25: (S)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол

а) К раствору гидразида 2-циклопентил-6-метоксиизоникотиновой кислоты (870 мг, 3,70 ммоль), 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензойной кислоты (1,00 г, 3,70 ммоль) и ДИПЭА (1,44 г, 11,1 ммоль) в дихлорметане (30 мл) прибавляют ТБТУ (1,43 г, 4,44 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего разбавляют этилацетатом (150 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу отделяют, промывают насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл), а затем рассолом (50 мл), высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Оставшееся бледно-желтое масло растворяют в ТГФ (50 мл) и добавляют реагент Бургесса (1,23 г, 5,18 ммоль). Смесь перемешивают при температуре $110^\circ C$ в течение 15 мин при микроволновом облучении, после чего разбавляют этилацетатом (200 мл) и дважды промывают водой (50 мл). Органический экстракт высушивают над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью гептан:ЭА в соотношении 1:9, получая при этом 4-[5-(4-бензилокси-3-этил-5-метилфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-циклопентил-6-метоксипиридин (750 мг) в виде бледно-желтого масла.

ЖС-МС**: $t_R=1,06$ мин, $[M+H]^+=470,21$.

б) 10%-ный Pd/C (150 мг) прибавляют к раствору 4-[5-(4-бензилокси-3-этил-5-метилфенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-циклопентил-6-метоксипиридина (750 мг, 1,60 ммоль) в ТГФ (20 мл) и метаноле (20 мл). Смесь перемешивают под давлением водорода (1 бар) при комнатной температуре в течение 24 ч. Катализатор удаляют путем фильтрования и фильтрат концентрируют и высушивают, получая 4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенол (495 мг) в виде

белого твердого вещества.

ЖС-МС^{**}: $t_R=0,91$ мин, $[M+H]^+=380,25$;

¹H ЯМР (D₆-DMCO): δ 1,20 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,76-1,88 (m, 4H), 1,99-
 5 2,09 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,69 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 7,26 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,50 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,76 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Гц, 1H).

в) Смесь 4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-
 6-метилфенола (100 мг, 264 мкмоль) и (S)-3-хлорпропан-1,2-диола (244 мг, 2,64 ммоль)
 10 в изопропанол (4 мл) и 3-нормальный водный раствор NaOH (1 мл) перемешивают
 при температуре 70°C в течение 48 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (50 мл),
 промывают 1-молярным водным раствором NaOH (20 мл), а затем рассолом (20 мл),
 высушивают над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с
 помощью препаративной ВЭЖХ, получая названное в заголовке соединение (86 мг) в
 15 виде белого твердого вещества.

ЖС-МС^{**}: $t_R=0,83$ мин, $[M+H]^+=454,12$;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,33 (t, J=7,5 Гц, 3H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 4H), 2,05-2,15
 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (q, J=7,3 Гц, 2H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,82-3,99 (m, 4H), 4,02 (s,
 20 3H), 4,15-4,23 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H).

Пример 26: (R)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
 2-ил]-2-этил-6-метилфеноксипропан-1,2-диол

Названное в заголовке соединение (40 мг) получают в виде белого твердого вещества,
 исходя из 4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-
 6-метилфенола (50 мг, 132-мкмоль) и (R)-3-хлорпропан-1,2-диола (122 мг, 1,32 ммоль)
 25 аналогично примеру 25.

ЖС-МС^{**}: $t_R=0,82$ мин, $[M+H]^+=454,21$.

Пример 27: R-((25)-3-(4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
 2-ил]-2-этил-6-метилфеноксипропан-1,2-диол)-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 23, исходя из 4-
 30 [5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенола
 и (R)-эпихлоргидрина.

ЖС-МС^{**}: $t_R=0,79$ мин, $[M+H]^+=511,16$;

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,32 (t, J=7,3 Гц, 3H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 4H), 2,05-2,15
 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (q, J=7,5 Гц, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,49-3,59 (m, 1H), 3,76-3,94
 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 4,19-4,27 (m, 3H), 7,10 (t расширенный, J=5,8 Гц, 1H), 7,21 (s, 1H),
 7,47 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

Пример 28: N-((2R)-3-{4-[5-(2-Циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
 40 2-ил]-2-этил-6-метилфеноксипропан-1,2-диол)-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 23, исходя из 4-
 [5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенола
 и (B)-эпихлоргидрина.

ЖС-МС^{**}: $t_R=0,79$ мин, $[M+H]^+=511,24$.

Пример 29: (S)-3-{2-Хлор-4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]
 оксадиазол-3-ил]-6-метилфеноксипропан-1,2-диол

Названное в заголовке соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 2-
 циклогексил-6-метоксиизоникотиновой кислоты, 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-

метилбензамидина и (S)-3-хлор-1,2-пропандиола.

ЖС-МС**: $t_R=1,01$ мин, $[M+H]^+=473,95$;

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ : 8,08 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,10-
5 4,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,84-3,95 (m, 2H), 2,84 (s расширенный, 1H), 2,69-2,80 (m, 1H),
2,45 (s, 3H), 1,99-2,13 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 1H), 1,15-1,68 (m, 6H).

Пример 30: N-(2-Этил-4-(5-(2-изопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метилфенил)метансульфонамид

10 Названное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (85 мг) аналогично примеру 11, исходя из 2-метокси-6-(3-метилбутил)изоникотиновой кислоты (131 мг, 0,587 ммоль) и 3-этил-N-гидрокси-4-метансульфониламино-5-метилбензамидина (186 мг, 0,616 ммоль);

ЖС-МС**: $t_R=1,07$ мин, $[M+H]^+=459,23$.

15 1H ЯМР (D_6 -ДМСО): δ : 9,07 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,95 (s, 3H),
3,13 (s, 3H), 2,79-2,90 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,58-1,68 (m, 3H), 1,23 (t, $J=7,5$ Гц, 3H), 0,95 (d,
 $J=6,2$ Гц, 6H).

Пример 31: ГТР γ S анализ определения EC_{50} величин

20 Анализы ГТР γ S-связывания проводят в 96-ячеистых планшетах для титрования (Nunc, 442587) с конечным объемом 200 мкл, с использованием мембранных препаратов СНО клеток, экспрессирующих рекомбинантный человеческий S1P1 рецептор. Условия проведения анализа: 20 mM Hepes (фирма Fluka, 54461), 100 mM NaCl (фирма Fluka, 71378), 5 mM $MgCl_2$ (фирма Fluka, 63064), 0,1% БСА (фирма Calbiochem, 126609), 1 мкМ
25 GDP (фирма Sigma, G-7127), 2,5% ДМСО (фирма Fluka, 41644), 50 pM ^{35}S -ГТР γ S (фирма Amersham Biosciences, SJ1320). Величина pH составляет 7,4. Тестируемые соединения растворяют и разбавляют, используя 100% ДМСО, и предварительно инкубируют при комнатной температуре в течение 30 мин в 150 мкл названного выше буфера для анализа
30 в отсутствие ^{35}S -ГТР γ S. После добавления 50 мкл ^{35}S -ГТР γ S, анализируемую смесь инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре. Анализ прерывают посредством переноса реакционной смеси в Multiscreen планшет (Millipore, MANFC1H60), используя коллектор клеток от фирмы Packard Biosciences, после чего планшеты промывают охлажденным льдом раствором 10 mM Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (в соотношении 70%:30%),
35 высушивают, герметизируют в нижнем отделе и, после добавления 25 мкл MicroScint20 (Packard Biosciences, order# 6013621), герметизируют в верхней части. Мембранное связывание ^{35}S -ГТР γ S измеряют с помощью TopCount от фирмы Packard Biosciences.

EC_{50} представляет собой концентрацию агониста, включающую 50% максимального специфического ^{35}S -ГТР γ S связывания. Специфическое связывание определяется путем
40 вычитания величины неспецифического связывания из величины максимального связывания. Максимальное связывание представляет собой число импульсов в мин, связанных с Multiscreen планшетом в присутствии 10 мкМ S1P. Неспецифическое связывание представляет собой число связываний в отсутствие агониста при анализе.

45 Были измерены агонистические активности (EC_{50} величины) всех экспериментальных соединений. EC_{50} величины этих соединений представлены в таблице 2.

Таблица 2:

Соединение примера	EC_{50} [нМ]
--------------------	----------------

	1	2,7
	2	0,9
	3	1,0
	4	6,4
5	5	1,8
	6	0,6
	7	0,6
	8	10,8
	9	17,8
	10	2,6
10	11	1,2
	12	0,3
	13	1,0
	14	1,1
	15	7,5
	16	0,7
15	17	10,2
	18	2,5
	19	1,0
	20	4,2
	21	0,7
	22	1,0
20	23	0,4
	24	1,6
	25	1,9
	26	4,0
	27	1,7
	28	2,3
25	29	4,0
	Соединение примера	EC ₅₀ [НМ]
	30	5,6

Пример 32: Оценка эффективности в условиях *in vivo*

Эффективность соединений формулы (I) оценивалась посредством измерения циркулирующих лимфоцитов после орального введения от 3 до 30 мг/кг соединения формулы (I) нормотензивным мужским особям крыс Wistar. Животные содержались в условиях с контролируемым климатом с 12-часовым свет/затемнение циклом и имели доступ к нормальной крысиной пище и питьевой воде. Кровь отбиралась перед и через 3, 6 и 24 ч после введения лекарства. Кровь целиком подвергалась гематологическому анализу с использованием Advia Hematology system (фирма Bayer Diagnostics, Zürich, Switzerland).

Все данные представлены, как средние \pm SEM. Статистические анализы проводились с помощью вариантного анализа (ANOVA) с использованием Statistica (StatSoft) и Student-Newman-Keuls метода для мультиплетных сравнений. Сводящаяся к нулю гипотеза отбрасывалась при $p < 0,05$.

В качестве примера в таблице 3 представлен эффект, оказываемый на количество лимфоцитов, через 6 ч после орального введения 10 мг/кг некоторых соединений по настоящему изобретению нормотензивным мужским особям крыс Wistar по сравнению с группой животных, обрабатываемых только растворителем.

Количество лимфоцитов через 6 ч после орального введения было измерено для 23 из 30 соединений, приведенных в примерах, и составляло от -42% до -80% со средней величиной -63%.

Таблица 3

	Соединение примера	Количество лимфоцитов
	1	-63%
	2	-70%
	3	-63%
5	4	-61%
	5	-66%
	6	-59%
	7	-65%
	8	-58%
	10	-68%
10	11	-74%
	12	-64%
	13	-60%
	14	-70%
	16	-73%
	17	-80%
15	18	-42%
	19	-61%
	20	-67%
	21	-62%
	23	-56%
	25	-51%
	27	-54%
20	29	-62%

Пример 33: Измерение проявления изотермического воздействия

Животные были получены из RCC Ltd (Fiillinsdorf, Switzerland). Самки крыс Wistar были подвергнуты эвтаназии путем воздействия CO₂. Трахеи были вырезаны и из ниже расположенных сегментов были приготовлены кольца. Кольца трахеи суспендировали в ваннах для тканей (10 мл), содержащих Krebs-Henseleit буфер следующего состава (мМ): NaCl 115; KCl 4,7; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,5; CaCl₂ 2,5; NaHCO₃ 25; глюкоза 10. Растворы в ваннах содержались при температуре 37°C и подвергались аэрации смесью 95% O₂/5% CO₂ (рН 7,4). Воздействие в покое, составляющее 2 г (20 мН), применялось при изготовлении кольца, и изменения при силовой генерации измерялись с использованием регистратора изотермического воздействия (ЕМКА Technologies Inc, Paris, France). Жизнеспособность колец оценивалась с помощью воздействия на деполяризационную концентрацию KCl (50 мМ). Сокращение трахеи выражалось в виде процентного ответа на воздействие KCl.

Все соединения были приготовлены в виде исходных растворов для разведения с концентрацией 0,3 мМ в чистом ДМСО. Соединения были добавлены в ванну (10 мл) в объеме 33 мкл с получением финальной концентрации ДМСО в ванне, составляющей 0,33%.

Сокращение трахеи было измерено для соединений 15 из 30 примеров. Результаты представлены в таблице 4.

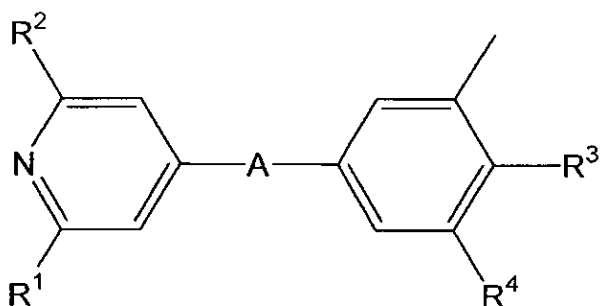
Таблица 4:

Соединение	% Сокращения трахеи	
	при 1 мкМ	при 10 мкМ
Пример 1	<5	24
Пример 2	<5	<5
Пример 3	<5	не определен
Пример 4	<5	не определен
Пример 6	<5	100
Пример 7	50	не определен

Пример 8	<5	не определен
Пример 10	<5	<5
Пример 12	<5	<5
Пример 13	<5	не определен
Пример 16	<5	не определен
Пример 18	<5	<5
Пример 19	<5	<5
Пример 21	<5	не определен
Пример 25	53	не определен

Формула изобретения

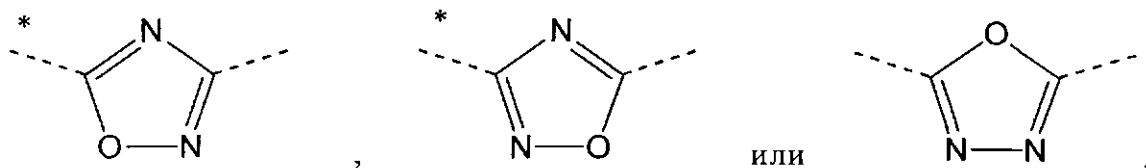
1. Соединение формулы (I)



Формула (I),

где

A представляет собой



где звездочки указывают на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I);

R¹ представляет собой 3-пентил, 3-метилбут-1-ил, циклопентил или циклогексил;

R² представляет собой метоксигруппу;

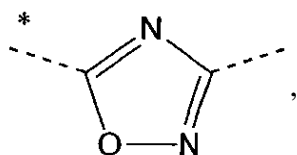
R³ представляет собой 2,3-дигидроксипропоксигруппу, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH, -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH, -NHSO₂CH₃ или -NHSO₂CH₂CH₃; и

R⁴ представляет собой этил или хлор;
или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где стереоцентр R³ групп 2,3-дигидроксипропоксигруппы, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH и -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH находится в S-конфигурации; или его фармацевтически приемлемые соли.

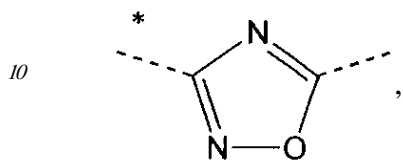
3. Соединение по п.1, где стереоцентр R³ групп 2,3-дигидроксипропоксигруппы, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH и -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH находится в R-конфигурации; или его фармацевтически приемлемые соли.

4. Соединение по одному из пп.1-3, где A представляет собой



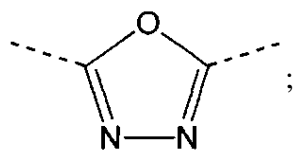
5 где звездочка указывает на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I); или его фармацевтически приемлемые соли.

5. Соединение по одному из пп.1-3, где А представляет собой



10 где звездочка указывает на связь, через которую осуществляется присоединение к пиридиновой группе формулы (I); или его фармацевтически приемлемые соли.

15 6. Соединение по одному из пп.1-3, где А представляет собой



20 или его фармацевтически приемлемые соли.

7. Соединение по одному из пп.1-3, где R¹ представляет собой 3-пентил; или его фармацевтически приемлемые соли.

25 8. Соединение по одному из пп.1-3, где R¹ представляет собой 3-метилбут-1-ил; или его фармацевтически приемлемые соли.

9. Соединение по одному из пп.1-3, где R¹ представляет собой циклопентил; или его фармацевтически приемлемые соли.

30 10. Соединение по одному из пп.1-3, где R¹ представляет собой циклогексил; или его фармацевтически приемлемые соли.

11. Соединение по одному из пп.1-3, где R³ представляет собой 2,3-дигидроксипропоксигруппу; или его фармацевтически приемлемые соли.

35 12. Соединение по одному из пп.1-3, где R³ представляет собой -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH; или его фармацевтически приемлемые соли.

13. Соединение по одному из пп.1-3, где R³ представляет собой -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH; или его фармацевтически приемлемые соли.

40 14. Соединение по одному из пп.1-3, где R³ представляет собой -NHCO-CH₂CH₃; или его фармацевтически приемлемые соли.

15. Соединение по одному из пп.1-3, где R³ представляет собой -NHCO-CH₂CH₂CH₃; или его фармацевтически приемлемые соли.

45 16. Соединение по одному из пп.1-3, где R⁴ представляет собой этил; или его фармацевтически приемлемые соли.

17. Соединение по одному из пп.1-3, где R⁴ представляет собой хлор; или его фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

- (S)-3-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)пропан-1,2-диол;
- (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;
- 5 (R)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;
- (S)-3-{4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;
- {2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}амид этансульфоновой кислоты;
- 10 N-[(S)-3-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;
- 15 N-((S)-3-{4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидрокси-N-метилацетамид;
- N-(2-хлор-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенил)метансульфонамид;
- 20 N-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}метансульфонамид;
- (S)-3-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;
- 25 N-((S)-3-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;
- (S)-3-(2-этил-4-{5-[2-метокси-6-(3-метилбутил)пиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)пропан-1,2-диол;
- N-[(S)-3-(2-этил-4-{5-[2-метокси-6-(3-метилбутил)пиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенокси)-2-гидроксипропил]-2-гидроксиацетамид;
- 30 N-{2-хлор-4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}метансульфонамид;
- N-(2-этил-4-{5-[2-(1-этилпропил)-6-метоксипиридин-4-ил]-[1,2,4]оксадиазол-3-ил}-6-метилфенил)метансульфонамид;
- 35 N-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил}метансульфонамид;
- N-{4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил}метансульфонамид;
- (S)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;
- 40 (R)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;
- N-((S)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;
- 45 N-((R)-3-{4-[3-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид;
- (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

(R)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол;

N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид; и

5 N-((R)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

19. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

10 (S)-3-{2-хлор-4-[5-(2-циклогексил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол; и

N-(2-этил-4-(5-(2-изопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6-метилфенил)метансульфонамид;

или фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

20. Соединение по п.1, которое представляет собой (S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}пропан-1,2-диол или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по п.1, которое представляет собой N-((S)-3-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидрокси-N-метилацетамид или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по п.1, которое представляет собой N-{2-хлор-4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}-метансульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, которое представляет собой N-{4-[5-(2-циклопентил-6-метоксипиридин-4-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенил}метансульфонамид или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью агонистов S1P1/EDG1 рецептора, включающая эффективное количество соединения по одному из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

30 25. Соединения по одному из пп.1-3, 18 и 19-23 или его фармацевтически приемлемая соль в эффективном количестве, или фармацевтическая композиция по п.24, для применения в качестве лекарственного средства, обладающего активностью агонистов S1P1/EDG1 рецептора.

35 26. Применение соединения по одному из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболеваний или нарушений, связанных с активированной иммунной системой.

40

45