双

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008132802/04, 10.01.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента: 10.01.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

11.01.2006 IB PCT/IB2006/050103

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2010 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 27.12.2011 Бюл. № 36

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 03062248 A2, 31.07.2003. WO 2005032465 A2, 14.04.2005. WO 2005014525 A2, 17.02.2005. WO 2005058848 A, 30.06.2005. RU 2233839 C1, 10.08.2001. RU 2182905 C2, 27.05.2002.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.08.2008

(86) Заявка РСТ: IB 2007/050070 (10.01.2007)

(87) Публикация заявки РСТ: WO 2007/080542 (19.07.2007)

Адрес для переписки:

101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10, кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А. Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

БОЛЛИ Мартин (СН), ЛЕМАНН Давид (СН), МАТИС Борис (СН), МЮЛЛЕР Клаус (DE), НАЙЛЕР Оливер (СН), ШТАЙНЕР Беат (СН), ФЕЛЬКЕР Йёрг (FR)

(73) Патентообладатель(и):

АКТЕЛИОН ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД (СН)

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОФЕНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА S1P1/EDG1

(57) Реферат:

2

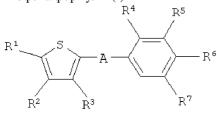
C

 ∞

4

2

Изобретение относится к производным тиофена формулы (I)



формула (I)

где А означает *-СО-СН=СН-, *-СО-CH₂CH₂-,

где знак * указывает место присоединения к тиофену в формуле (I), R¹ означает водород или метил, R^2 означает н-пропил или изобутил, R^3 означает водород, метил, этил, н-пропил, изопропил или изобутил, R⁴ означает водород или метокси, R⁵ означает водород, C₁-C₄алкил, C_1 - C_4 алкокси или галоген, R^6 означает - $(CH_2)_k$ - $(CHR^{65})_p$ - CHR^{66} - $CONR^{61}R^{62}$, гидрокси, гидрокси(C_2 - C_4)алкокси, ди(гидрокси(C_1 - C_4)алкил)(C_1 - C_4)алкокси, 2,3дигидроксипропокси, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR 64 , -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴ -OCH₂-CH(OH)-CH₂или $NHSO_2R^{63}$, водород, означает гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, карбоксиметил или С₁-С₄алкилкарбоксиметил, R^{62} означает водород, R^{63} означает метил или R^{64} означает гидроксиметил, этил,

C 2

 ∞

4

~

метиламинометил или 2-метиламиноэтил, R⁶⁵ означает водород, R⁶⁶ означает водород, m равно целому числу 1 или 2, к равно 0, р равно 1, R^7 означает водород, C_1 - C_4 алкил или галоген, и к его соли. Изобретение также относится к фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активированной иммунной системой на основе указанных соединений. Технический результат - получены соединения И фармацевтическая композиция на их основе, которые могут найти применение В медицине В качестве иммунодепрессантов. 5 н. и 26 з.п. ф-лы, 2 табл.

(51) Int. Cl.

C07D 333/22 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01) **A61P** 37/06 (2006.01)

(21)(22) Application: 2008132802/04, 10.01.2007

(24) Effective date for property rights: 10.01.2007

Priority:

(30) Priority:

11.01.2006 IB PCT/IB2006/050103

(43) Application published: 20.02.2010 Bull. 5

(45) Date of publication: 27.12.2011 Bull. 36

(85) Commencement of national phase: 11.08.2008

(86) PCT application: **IB 2007/050070 (10.01.2007)**

(87) PCT publication: **WO 2007/080542 (19.07.2007)**

Mail address:

2

C

2

101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv. 15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

BOLLI Martin (CH), LEMANN David (CH), MATIS Boris (CH), MJULLER Klaus (DE), NAJLER Oliver (CH), ShTAJNER Beat (CH), FEL'KER Jerg (FR)

(73) Proprietor(s):

AKTELION FARMAS'JuTIKLZ LTD (CH)

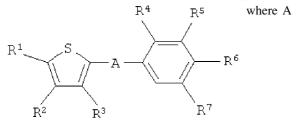
双

(54) NOVEL THIOPHENE DERIVATIVES AS \$1P1/EDG1 RECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract:

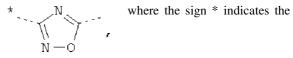
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to thiophene derivatives of formula (I)



formula (I)

denotes *-CO-CN=CH-, *-CO-CH
$$_2$$
CH $_2$ -, or $N - N$



thiophene bonding site in formula (I), R¹ denotes hydrogen or methyl, R² denotes n-propyl or isobutyl, R³ denotes hydrogen, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl or isobutyl, R⁴ denotes hydrogen or methoxy, R^5 denotes hydrogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy or R^6 denotes $-(CH_2)_k-(CHR^{65})_p$ hydrogen, CHR⁶⁶-CONR⁶¹R⁶² hydroxy, hydroxy(C₂-C₄)alkoxy, $di(hydroxy(C_1-C_4)alkyl)(C_1-C_4)alkoxy, 2,3$ dihydroxypropoxy, -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, - OCH_2 -CH(OH)- CH_2 - $NR^{61}R^{62}$, $-OCH_2$ - CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴ or -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³, R⁶¹ denotes hydrogen, 2-hydroxyethyl, 2hydroxy-1-hydroxymethylethyl, carboxymethyl or C₁-C₄alkylcarboxymethyl, R⁶² denotes hydrogen, R^{63} denotes methyl or ethyl, R^{64} denotes hydroxymethyl, methyl aminomethyl or 2-methyl aminoethyl, R^{65} denotes hydrogen, R^{66} denotes hydrogen, m equals 1 or 2, k equals 0, p equals 1, R^{67} denotes hydrogen, C_1 - C_4 alkyl or halogen, and to a salt thereof. The invention also relates to a

2

C

 ∞

4 ა

~

pharmaceutical composition for preventing or treating diseases or disorders associated with an activated immune system based on said compounds.

EFFECT: obtaining novel compounds and a pharmaceutical composition based on said compounds, which can be used in medicine as immunodepressants.

31 cl, 2 tbl, 114 ex

RU 2 437 877 C2

Текст описания приведен в факсимильном виде. Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к агонистам рецептора S1P1/EDG1 формулы (I) и к их применению в качестве активных ингредиентов при получении фармацевтических композиций. Объектом изобретения являются также способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), и применение в качестве соединений, улучшающих сосудистую функцию и иммуномодулирующих агентов, отдельно или в комбинации с другими активными соединениями или способы лечения. Другим объектом изобретения являются новые соединения формулые (II) и (III), которые испольузются в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы (I).

Предпосылки создания изобретения

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Иммунная система человека предназначена для защиты человека от инородных микроорганизмов и веществ, которые являются причиной инфекции или заболевания. Специфичность иммунного ответа, направленного на инородное вещество или микроорганизм, а не на организм хозяина, обеспечивается сложными регуляторными механизмами. В некоторых случаях указанные контрольные механизмы становятся разрегулированными и развивается ответная аутоиммунная реакция. Результатом неконтролируемой ответной воспалительной реакции является тяжелое повреждение органа, клеток, ткани или сустава. В процессе лечения обычно происходит подавление всей иммунной системы и существенно снижается способность организма реагировать на инфекцию. Типичные лекарственные средства указанного класса включают азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин и метотрексат. Кортикостероиды, которые подавляют воспалительную реакцию и иммунный ответ, при продолжительном лечении могут оказывать побочные действия. Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID) могут снижать боль и воспаление, однако они оказывают сильные побочные действия. Другие способы лечения включают агенты, которые активируют или блокируют сигнальный путь цитокинов.

Пероральные активные соединения, обладающие иммуномодулирующими свойствами, не подавляющие ответные иммунные реакции и не обладающие побочными действиями, позволят существенно улучшить курсы лечения разрегулированного воспалительного заболевания.

При пересадке органов необходимо подавлять ответную иммунную реакцию организма, чтобы предотвратить отторжение органа. У реципиентов органа-трансплантата может наблюдаться определенная реакция отторжения даже в том случае, если им вводят иммунодепрессанты. Наиболее часто отторжение происходит в течение первых нескольких недель после пересадки, но реакции отторжения могут также наблюдаться в течение месяцев или даже лет после пересадки. Для обеспечения максимальной защиты против отторжения при сведении к минимуму побочного действия обычно используются комбинации трех или четырех лекарственных средств. Стандартные лекарственные средства, которые используются в настоящее время для

предотвращения отторжения пересаженных органов, оказывают воздействие на отдельные внутриклеточные пути активации лейкоцитов типа Т или типа В. Примерами таких лекарственных средств являются циклоспорин, даклизумаб, базиликсимаб, эверолимус или FK506, которые снижают высвобождение цитокина или подавляют передачу сигнала, азатиоприн или лефлуномид, которые ингибируют синтез нуклеотидов, или 15-дезоксиспергуалин, ингибитор дифференциации лейкоцитов.

Лечебное действие неспецифичных иммунодепрессантных курсов лечения связано с общим подавлением иммунитета, которое осуществляют указанные лекарственные средства, снижая защитную иммунную реакцию системы на инфекцию или злокачественные новобразования. Кроме того, стандартные иммунодепрессантные лекарственные средства часто используются в высоких дозах и могут вызывать или ускорять повреждение органа.

Описание изобретения

10

15

20

25

30

35

40

45

50

В настоящем изобретении предлагаются новые соединения формулы (I), которые являются агонистами сопряженного с G-белком рецептора S1P1/EDG1 и обладают сильным и продолжительным иммунодепрессантным действием, которое достигается за счет снижения числа циркулирующих и инфильтрующихся Т- и В-лимфоцитов, и которое не оказывает вдияния на процессы созревания, памяти или роста лимфоцитов. Снижение циркулирующих Т-/В-лимфоцитов в результате агонистического действия на S1P1/EDG1, возможно в комбинации с наблюдаемым улучшением функционирования слоя эндотелиальных клеток, ассоциированным с активацией S1P1/EDG1, позволяет использовать такие соединения для лечения неконтролируемого воспалительного заболевания и для улучшения сосудистой функции.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать отдельно или в комбинации со стандартными лекарственными средствами, ингибирующими активацию Т-клетки, для проведения новой иммунодепрессантной терапии пациентов с пониженной предрасположенностью к инфекциям по сравнению со стандартной иммунодепрессантной терапией. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с пониженными дозами традиционных иммунодепрессантных средств, при оказании, с одной стороны, эффективного иммунодепрессантного действия, и, с другой стороны,

при снижении повреждения рецептора, ассоциированного с высокими дозами стандартных иммунодепрессантных лекарственных средств. Наблюдаемое улучшение функционирования слоя эндотелиальных клеток, ассоциированное с активацией S1P1/EDG1, представляет собой дополнительное преимущество применения соединения для улучшения сосудистой функции.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Нуклеотидная последовательность и аминокислотная последовательность рецептора S1P1/EDG1 человека известна в данной области техники и опубликовна в литературе, см., например, Hla T. и Maciag T., J. Biol. Chem., 265, 9308-9313 (1990), WO 91/15583 (опубликовано 17 октября 1991 г.), WO 99/46277 (опубликовано 16 сентября 1999 г.). Активность и эффективность соединений формулы (I) оценивают с использованием анализа ГТФγS для определения значений EC₅₀ и числа циркулирующих лимфоцитов у крыс после перорального введения, соответственно (см. раздел Примеры).

Если не указано иное, общие термины, используемые в описании заявки, имеют следующие значения.

Подразумевается, что форма множественного числа, используемая в отношении соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п., означает также форму единественного числа соединения, соли и т.п.

Подразумевается, что любая ссылка в описании заявки на соединение формулы (I), (II) или (III) относится также к энантиомерам, смесям энантиомеров, таким, как рацематы, диастереомерам, смесям диастереомеров, и к смесям энантиомеров и диастереомеров, таким, как диастереомерные рацематы, а также к солям (прежде всего фармацевтически приемлемым солям) и комплексам с растворителем (включая гидраты) и к морфологическим формам таких соединений.

Термин " C_1 - C_4 алкил", отдельно или в комбинации с другими группами, означает группы с насыщенной, разветвленной или предпочтительно прямой цепью, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, предпочтительно 1-3 атома углерода. Примерами C_1 - C_4 алкильных групп являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

Термин " C_1 - C_4 алкокси", отдельно или в комбинации с другими группами, означает группу R-O-, где R означает C_1 - C_4 алкил. Предпочтительными

примерами C_1 - C_4 алкоксигрупп являются метокси, этокси, пропокси, изопропокс, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси.

Термин гидрокси (C_2-C_4) алкокси означает группу алкокси с прямой или разветвленной целью, содержащую гидроксигруппу, причем между гидроксигруппой и атомом кислорода C_2-C_4 алкоксигруппы находится два атома угдерода. Примерами гидрокси (C_2-C_4) алкокси групп являются 2-гидроксиэтокси, 3-гидроксипропокси, 2-гидроксипропокси, 4-гидроксибутокси, 3-гидрокси-1-метилпропокси и 3-гидроксибутокси.

Термин C_1 - C_4 алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)амино, отдельно или в комбинации с другими группами, означает группу R'-NH- или R'-NR"-, где R' и R" каждый независимо означает C_1 - C_4 алкил. Предпочтительными примерами C_1 - C_4 алкиламино или ди(C_1 - C_4 алкил)аминогрупп являются метиламино, этиламино, N.N-диметиламино и N-метил-N-этиламино.

Термин галоген означает фтор, хлор, бром или иод, предпочтительно фтор или хлор.

Соли предпочтительно означают фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

Солеобразующими группами являются группы или радикалы, обладающие основными или кислотными свойствами. Соединения, содержащие по меньшей мере одну основную группу или по меньшей мере один основный радикал, например, аминогруппу, вторичную аминогруппу, не образующую пептидной связи, или пиридильный радикал, образуют кислотно-аддитивные соли, например, соли неорганических кислот. Если в соединениях присутствуют несколько основных групп, то такие соединения образуют моно- или поликислотно-аддитивные соли.

Соединения, содержащие кислотные группы, такие, как карбоксигруппа или фенольная гидроксигруппа, образуют соли с металлами или соли аммония, такие, как соли щелочного металла или щелочно-земельного металла, например, соли натрия, калия, магния или кальция, или соли аммония, например, соли аммиака или пригодных органических аминов, таких, как третичные моноамины, например, триэтиламин или три(2-гидроксиэтил)амин, или гетероциклических

50

5

10

15

20

25

30

35

40

оснований, например, N-этилпиперидина или N,N'-диметилпиперазина. Возможно также образование смешанных солей.

Соединения, содержащие кислотные и основные группы, образуют внутренние соли.

Для выделения или очистки соединений, а также, если соединения используются в качестве промежуточных продуктов, можно также использовать фармацевтически неприемлемые соли, например, пикраты. Однако, для терапевтических целей используются только фармацевтически приемлемые нетоксичные соли, которые, следовательно, являются предпочтительными.

Термин фармацевтически приемлемые соли включает соли неорганических кислот или органических кислот, таких, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, фосфористая кислота, азотистая кислота, лимонная кислота, муравьиная кислота, уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, фумаровая кислота, бензойная кислота, миндальная кислота, коричная кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, этандисульфоновая кислота, пара-толуолсульфоноая кислота, салициловая кислота, янтарная кислота, трифторуксусная кислота и т.п., которые являются нетоксичными или, если соединение формулы (I), (II) или (III) содержит кислотную группу, соли оснований, например, щелочного или щелочноземельного металла, такого, как натрий, калий, кальций и т.п. Другие примеры фармацевтически приемлемых солей описаны в литературе, см. например, "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm., 33, 201-217 (1986).

Соединения формулы (I) и (III) могут содержать один или более асимметрических атомов углерода. Если не указано иное, заместители по двойной связи могут могут присутствовать в цис- или транс-форме (Е- или Z-форме). Соединения формулы (I) и (III) могут присутствовать в форме смесей стереоизомеров или предпочтительно в форме чистых стереоизомеров. Смеси стереоизомеров разделяют известными способами.

1) Изобретение относится в новым соединением тиофена формулы (I),

50

5

10

15

20

25

30

35

40

$$\mathbb{R}^1$$
 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^7 формула (I)

где

5

10

15

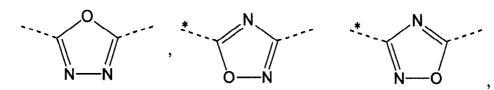
25

35

40

45

А означает *-CO-CH=CH-, *-CO-CH2CH2-, *-CO-CH2-NH-,



где знак * указывает место присоединения к тиофену в формуле (I),

 R^{1} означает водород, метил или трифторметил,

R² означает н-пропил, изобутил или циклопропилметил,

 R^3 означает водород, метил, трифторметил, этил, н-пропил, изопропил или изобутил,

 R^4 означает водород, C_1 - C_4 алкил, метокси или галоген,

 R^5 означает водород, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси или галоген,

 R^6 означает гидрокси (C_1-C_4) алкил, ди(гидрокси (C_1-C_4) алкил $)(C_1-C_4)$ алкил, 2,3-дигидроксипропил, $-CH_2-(CH_2)_n-NR^{61}R^{62}$, $-CH_2-(CH_2)_n-NHCOR^{64}$, $-CH_2-(CH_2)_n-NHSO_2R^{63}$, $-(CH_2)_k-(CHR^{65})_p-CHR^{66}-CONR^{61}R^{62}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NR^{61}R^{62}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHCOR^{64}$, $-(CH_2)_nCH(OH)-CH_2-NHSO_2R^{63}$, $-CO-NHR^{61}$, гидрокси, гидрокси (C_2-C_4) алкокси, ди(гидрокси (C_1-C_4) алкил $)(C_1-C_4)$

 C_4)алкокси, 1-глицерил, 2,3-дигидроксипропокси, 2-гидрокси-3-метоксипропокси, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁶³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-

NHCOR 64 , -OCH $_2$ -CH(OH)-CH $_2$ -NHSO $_2$ R 63 , -NR 61 R 62 , -NHCO-R 64 или -SO $_2$ NH-R 61 ,

- R^{61} означает водород, метил, этил, 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, 2,3-дигидроксипропил, 2- C_1 - C_4 алкоксиэтил, 3-гидроксипропил, 3- C_{1-4} -алкоксипропил, 2-аминоэтил, 2- $(C_1$ - C_4 алкиламино)этил, 2-(ди- $(C_1$ - C_4 алкил)амино)этил, карбоксиметил, C_1 - C_4 алкилкарбоксиметил, 2-карбоксиэтил или 2- $(C_1$ - C_4 алкилкарбокси)этил, C_1 - C_4 0 означает водород или метил,
 - R⁶³ означает метил, этил, 2-гидроксиэтил, 2-метоксиэтил, метиламино, этиламино или диметиламино,
- ${
 m R}^{64}$ означает гидроксиметил, аминометил, метиламинометил, диметиламинометил, 2-аминоэтил или 2-метиламиноэтил, ${
 m R}^{65}$ означает водород,
- ho^{20} ho^{66} означает водород или гидрокси, а ho^{66} означает гидрокси, то ho^{65} может означать гидрокси, то равно целому числу 1 или 2,
- 25 п равно 0, 1 или 2, k равно 0, p равно 0 или 1, а
- $_{30}$ если р равно 1, то k равно также 1, а R^7 означает водород, C_1 - C_4 алкил или галоген, и его соли.
- 2) Настоящее изобретение относится также к производным тиофена согласно варианту 1), где R⁶ означает гидрокси(C₁-C₄)алкил, ди(гидрокси(C₁-C₄)алкил)(C₁-C₄)алкил, 2,3-дигидроксипропил, -CH₂-(CH₂)_n-NR⁶¹R⁶², -CH₂-(CH₂)_n-NHCOR⁶⁴, -CH₂-(CH₂)_n-NHSO₂R⁶³, -(CH₂)_k-(CHR⁶⁵)_p-CHR⁶⁶-CONR⁶¹R⁶², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, -(CH₂)_nCH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³, -CO-NHR⁶¹, гидрокси, гидрокси(C₂-C₄)алкокси, ди(гидрокси(C₁-C₄)алкил)(C₁-C₄)алкокси, 1-глицерил, 2-гидрокси-3-метоксипропокси, -OCH₂-(CH₂)_m-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-(CH₂)_m-NHSO₂R⁶³, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³, -NR⁶¹R⁶², -NHCO-R⁶⁴ или -SO₂NH-R⁶¹.

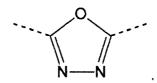
3) Специальным вариантом изобретения являются производные тиофен согласно варианту 1) или 2), где А означает *-СО-СН₂-СН₂-,

где знак * указывают место присоединения к группе тиофена в формуле (I).

- 4) Другим конкретным вариантом изобретения являются производные тиофена согласно варианту 1) или 2), где А означает *-СО-СН₂-СН₂-, где * указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I).
- 5) Другим конкретным вариантом изобретения являются производные тиофена согласно варианту 1) или 2), где А означает

где звездочка указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I).

6) Другим конкретным вариантом изобретения являются производные тиофена согласно варианту 1) или 2), где А означает



- 7) Другим конкретным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-6), где R¹ означает водород или метил.
- 8) Другим конкретным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-6), где R¹ означает водород.
- 9) Другим конкретным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-6), где R¹ означает метил.
- 10) Предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-9), где \mathbb{R}^2 означает изобутил.
- 11) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-10), где \mathbb{R}^3 означает метил, этил, н-пропил или изобутил.

50

5

10

15

20

25

30

35

40

- 12) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-10), где \mathbb{R}^3 означает метил.
- 13) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где R^4 означает метокси, а R^5 и R^7 означают водород, или где R^4 означает водород, R^5 означает метил, этил или метокси, а R^7 означает метил, этил или галоген.
- 14) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где \mathbb{R}^4 означает метокси, а \mathbb{R}^5 и \mathbb{R}^7 означают водород.
- 15) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где \mathbb{R}^4 означает водород, а \mathbb{R}^5 и \mathbb{R}^7 означают метил.
- 16) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где \mathbb{R}^4 означают этил.
- 17) Более предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где \mathbb{R}^4 означает водород, \mathbb{R}^5 означает метил, а \mathbb{R}^7 означает этил.
- 18) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где \mathbb{R}^4 означает водород, \mathbb{R}^5 означает метокси, а \mathbb{R}^7 означает хлор.
- 19) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-12), где \mathbb{R}^4 означает водород, \mathbb{R}^5 означает метил, а \mathbb{R}^7 означает хлор.
- 20) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-19), где R^6 означает - $(CH_2)_k$ - $(CHR^{65})_p$ - CHR^{66} - $CONR^{61}R^{62}$.
- 21) Более предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-19), где R^6 означает - $(CH_2)_k$ -

50

5

10

15

20

25

30

35

40

 $(CHR^{65})_p$ - CHR^{66} - $CONR^{61}R^{62}$, где k равно 0, р равно 1, а R^{65} и R^{66} означают водород.

- 22) Предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-19), где R^6 означает -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴.
- 23) Более предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1)-19), где R^6 означает -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, где R^{64} означает гидроксиметил.
- 24) Более предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 1) и 3)-19), где \mathbb{R}^6 означает 2,3-дигидроксипропокси.
- 25) Другим предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена по любому из вариантов 2)-19), где \mathbb{R}^6 означает 1-глицерил.
- 26) Наиболее предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена согласно варианту 1), где А означает *-CO-CH=CH-, *-CO-CH₂CH₂-,

где звездочка указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I), R^1 означает водород или метил,

R² означает н-пропил или изобутил,

10

15

20

25

30

35

R³ означает водород, метил, этил, н-пропил, изопропил или изобутил,

R⁴ означает водород или метокси,

 R^5 означает водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси,

 R^6 означает гидрокси, гидрокси(C_2 - C_4)алкокси, 2,3-дигидроксипропокси, -OCH₂- $(CH_2)_m$ -NHCOR⁶⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³ или -CH₂-CH₂-CONHR', где R' означает 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, гидроксикарбонилметил или метоксикарбонилметил,

 R^{61} и R^{62} означают водород,

R⁶³ означает метил,

10

15

35

40

45

50

R⁶⁴ означает гидроксиметил, метиламинометил или 2-метиламиноэтил, m равно целому числу 1 или 2, а

 R^7 означает водород, C_1 - C_4 алкил или галоген.

27) Другим наиболее предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена согласно варианту 2), где

А означает *-CO-CH=CH-, *-CO-CH2CH2-,

где звездочка указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I), R^1 означает водород или метил,

R² означает н-пропил или изобутил,

R³ означает водород, метил, этил, н-пропил, изопропил или изобутил, R⁴ означает водород или метокси,

 R^5 означает водород или C_1 - C_4 алкил,

 $m R^6$ означает гидрокси, гидрокси($\rm C_2\text{-}C_4$)алкокси, 1-глицерил, -OCH $_2$ -(CH $_2$) $_{\rm m}$ -NHCOR 64 , -OCH $_2$ -CH(OH)-CH $_2$ -NR 61 R 62 , or -OCH $_2$ -CH(OH)-CH $_2$ -NHCOR 64 , R 61 и R 62 означают водород,

R⁶⁴ означает гидроксиметил, метиламинометил или 2-метиламиноэтил, m равно целому числу 2, а

 R^7 означает водород или C_1 - C_4 алкил.

28) Предпочтительным вариантом изобретения являются производные тиофена согласно варианту 1) или 2), где R^1 означает водород или метил, R^2 означает изобутил, R^3 означает водород или метил, R^4 означает водород, R^5 и R^7 означают C_1 - C_4 алкил, R^6 означает -OCH $_2$ -CH(OH)-CH $_2$ -NHCOR 64 , а A

Стр.: 16

```
где звездочки указывают место присоединения к группе тиофена в формуле (I).
         29) Наиболее предпочтительными соединенями тиофена формулы (I)
    являются следующие соединения:
5
         3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-
    ил)пропенон,
         1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропенон,
10
         1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-пропан-1-
    он,
         3-[4-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3-
15
    пропилтиофен-2-ил)пропан-1-он,
         3-[4-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3,5-
    диметилтиофен-2-ил)пропан-1-он,
20
         2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-
    [1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
         N-(3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-
25
     6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
         N-(3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-
     ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид.
30
          2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)--3-
     оксопропил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
          N-(3-{4-[3-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-
     диметилфенокси } -2-гидроксипропил) - 2-гидроксиацетамид,
35
          2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
     [1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид,
          N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
40
     3-ил]-2,6-диметилфенокси пропил)-2-метиламиноацетамид,
          2-гидрокси-N-(3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
     3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
45
          3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-yl]-2,6-
     диметил-фенокси}-пропан-1,2-диол,
          3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-
```

50

диметилфенокси } - пропан - 1, 2 - диол,

RU 2 437 877 C2

```
3-{4-[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-
     диметилфенокси } пропан-1,2-диол,
          3-{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-
5
     диметилфенокси } пропан-1,2-диол,
          2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
     [1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид,
10
          N-(3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-
     диметилфенокси } - 2 - гидроксипропил ) - 2 - гидроксиацетамид,
          2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)-
     [1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид,
15
          N-(3-{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-
     диметилфенокси } - 2 - гидроксипропил ) - 2 - гидроксиацетамид,
          3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-
20
     метоксифенокси } пропан-1,2-диол,
          2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-
      [1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси пропил)ацетамид и
25
          2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-
      [1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид.
          30. Кроме того наиболее предпочтительными соединенями тиофена
30
      формулы (I) являются:
          N-((S)-3-{2,6-диэтил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-
      [1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((S)-3-{2-хлор-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
35
      3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((R)-3-{2-хлор-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
      3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
40
           3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-
      метилфенил}-N-(2-гидроксиэтил)пропионамид,
           2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-
45
      [1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
           2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-
      [1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
```

RU 2 437 877 C2

```
N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
     2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
         N-((S)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
5
     2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-
     ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионамид,
10
          2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
     [1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси пропил)ацетамид,
          2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
     [1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
15
          N-((S)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
     3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
20
     3-yl]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((S)-3-{2-хлор-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
     3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
25
          N-((R)-3-{2-хлор-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-
     3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((S)-3-{2,6-диэтил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
30
     [1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((R)-3-{2,6-диэтил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
     [1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((S)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
35
     2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
          N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-
     2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
40
          2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
     [1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид,
           2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-
45
      [1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
           2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-
      ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
```

2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,

 $N-((S)-3-\{2-этил-4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-6-метилфенокси<math>\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,

N-((R)-3-{2-этил-4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,

 $N-((S)-3-\{2-xлор-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\{-2-гидроксипропил\}-2-гидроксиацетамид,$

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

 $N-((R)-3-\{2-xлор-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]$ оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси $\{-2-гидроксипропил\}-2-гидроксипцетамид,$

2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,

2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,

 $N-((R)-3-\{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси $\{-2-гидроксипропил\}-2-гидроксипропил$

 $N-((S)-3-\{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси $\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид.

31) Другим объектом изобретения являются новые соединения формулы (II)

формула (II)

где R^1 и R^3 имеют значения, указанные выше для формулы (I), а R^8 означает -COOH, -COOCH₃, -COOCH₂CH₃ или -CN, и их соли.

32) Еще одним объектом изобретения являются новые соединения формулы (III)

$$R^4$$
 R^5
 R^1
 R^2
 R^3
 R^7
 R^5
 R^6
 R^6
 R^7

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

формула (III)

где $A, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{65}, R^{66}, R^7, k$ и р имеют хначения, указанные выше для формулы (I), и их соли.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно использовать в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального, парентерального или местного применения. Композиции можно вводить, например, перорально, например, в форме таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, ректально, например, в форме суппозиториев, парентерально, например, в форме растворов для инъекции или растворов для вливания, или местно, например, в форме мазей, кремов или масел.

Фармацевтические композиции получают известными для специалиста способами (см., например, Mark Gibson, ред., Pharmaceutical Preformulation and Formulation, IHS Health Group, Englewood, CO, USA, (2001), Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20 изд., Philadelphia College of Pharmacy and Science), например, переработкой описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными соединениями, в галеновую лекарственную форму в смеси с пригодными нетоксичными, инертными, фармацевтически приемлемыми твердыми или жидкими материалами-носителями и, при необходимости, с обычными фармацевтическими адъювантами.

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

Такие заболевания или нарушения выбирают из группы, включающей отторжение трансплантированных органов, ткани или клеток, заболевания трансплантат-против-хозяина, развивающиеся при трансплантации, 5 аутоиммунные синдромы, включающие ревматоидный артрит, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит, рассеянный склероз, тяжелую миастению, диабет 10 типа І, увеит, эписклерит, склерит, болезнь Кавасаки, увеоретинит, задний (поясничный) увеит, увеит, ассоциированный с болезнью Бехчета, увеоменингиальный синдром, аллергический энцефаломиелит, хроническую васкулопатию аллотрансплантата, пост-инфекционные аутоиммунные 15 заболевания, включающие ревматическую атаку и постинфекционный гломерулонефрит, воспаление и гиперпролиферативные кожные заболевания, псориаз, псориатический артрит, атопический дерматит, миопатию, миозит, 20 остеомиелит, контактный дерматит, экзематозный дерматит, себорейный дерматит, красный плоский лишай, пузырчатку, буллезный пемфигоид, врожденный буллезный эпидермолиз, уртикарию, гигантскую крапивницу (отек 25 Квинке), васкулит, эритему, кожную эозинофилию, воспаление сальной железы (угри), склеродермию, гнездную алопецию, кератоконъюнктивит, весенний коньюнктивит, кератит, герпетический кератит, эпителиальную дистрофию 30 роговицы, лейкому роговицы, глазную пузырчатку, язву Морена, язвенный кератит, склерит, офтальмопатию Грейвса, синдром Фогта-Коянаги-Харады, саркоидоз, сенную лихорадку, обратимое обструктивное заболевание дыхательных путей, бронхиальную астму, аллергическую астму, 35 наследственную бронхиальную астму, приобретенную бронхиальную астму, астму, вызванную пылью, хроническую или запущенную астму, позднюю астму и гиперчувствительность дыхательных путей, бронхиолит, бронхит, 40 эндометриоз, орхит, язвы желудка, ишемические заболевания кишечника, воспалительные заболевания кишечника, некротизирующий энтероколит, патологические изменения кишечника, ассоциированные с термическими 45 ожогами, целиакия, проктит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, болезнь Крона, язвенный колит, повреждение сосудов, вызванное ишемическими заболеваниями и тромбозом, атеросклероз, ожирение сердца, миокардит, 50 инфаркт миокарда, аортит, кахексию вследствие вирусного заболевания, тромбоз

сосудов, мигрень, ринит, экзему, интерстициальный нефрит, IgAиндуцированную нефропатию, синдром Гудпасчера, гемолитическийуремический синдром, диабетическую нефропатию, гломерулосклероз, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, интерстициальный цистит, дерматомиозит, синдром Гийена-Барре, болезнь Меньера, полиневрит, множественный полиневрит, миелит, мононеврит, радикулопатию, 10 гипертиреоидизм, базедову болезнь, тиреотоксикоз, истинную эритроцитарную аплазию, апластическую анемию, гипопластическую анемию, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунную тромбоцитопению, агранулоцитоз, пернициозную анемию, 15 мегалобластную анемию, анэритроплазию, остеопороз, фиброму легких, идиопатическую интерстициальную пневмонию, дерматомиозит, обыкновенную лейкодерму, обыкновенный ихтиоз, фотосенсибилизацию, кожную Т-клеточную 20 лимфому, нодозный полиартериит, хорею Гентингтона, хорею Сиденгама, миокардоз, миокардит, склеродермию, гранулему Вегенера, синдром Шегрена, адипоз, эозинофильный фасцит, повреждения десен, периодонта, альвеолярной 25 кости, ткани зуба, алопецию мужского типа или старческую алопецию, мышечную дистрофию, пиодермию, синдром Сезари, гипофизит, хроническую надпочечниковую недостаточность, болезнь Аддисона, повреждение органов при 30 ишемии/вторичной перфузии после сохранения, эндотоксиновый шок, псевдомембранозный колит, колит, вызванный лекарственным средством или облучением, ишемическую острую почечную недостаточность, хроническую почечную недостаточность, рак легких, злокачественное новообразование 35 лимфоидного происхождения, острый или хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфому, легочную эмфизему, катаракту, сидероз, пигментный ретинит, старческую дегенерацию желтого пятна, рубцевание стекловидного тела, 40 щелочной ожог роговицы, дерматитную эритему, пузырчатый дерматит, цементный дерматит, гингивит, периодонтит, сепсис, панкреатит, заболевание периферической артерии, карциногенез, солидные опухоли, метастазы 45 карциномы, гипобаропатию, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, частичную резекцию печени, острый некроз печени, цирроз, алкогольный цирроз, печеночную недостаточность, внезапно и

50

быстро разивающуюся печеночную недостаточность, вторичную печеночную недостаточность и острую на фоне хронической печеночную недостаточность.

Предпочтительные заболевания или нарушения, подлежащие лечению и/или профилактике соединениями формулы (I), выбирают из группы, включающей отторжение трансплантированных органов, таких, как почки, печень, сердце, легкие, поджелудочная железа, роговица и кожа, заболевания трансплантат-против-хозяина после трансплантации стволовых клеток, аутоиммунные синдромы, включающие ревматоидный артрит, рассеяный склероз, воспалительные заболевания кишечника, такие, как болезнь Крона и язвенный колит, псориаз, псориатический артрит, тиреоидит, такой, как тиреоидит Хашимото, увеоретинит, атопические заболевания, такие, как ринит, конъюнктивит, дерматит, астма, диабет типа I, постинфекционные аутоиммунные заболевания, включающие ревматическую лихорадку и постинфекционный гломерулонефрит, солидные раки и опухолевые метастазы.

Более предпочтительные заболевания или нарушения, подлежащие лечению и/или профилактике соединениями формулы (I), выбирают из группы, включающей отторжение трансплантированных органов, выбранных из группы, включающей почки, печень, сердце и легкие, заболевания трансплантат-против-хозяина после трансплантации стволовых клеток, аутоиммунные синдромы, выбранные из группы, включающей ревматоидни артрит, рассеяный склероз, псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона и тиреоидит Хашимото, и атопический дерматит.

Настоящее изобретение относится также к способу профилактики или лечения заболевания или нарушения, указанного в описании заявки, который заключается в том, что субъекту вводят фармацевтически активное количество соединения формулы (I).

Кроме того, соединения формулы (I) можно использовать в комбинации с одним или более иммуномодулирующими агентами для профилактики и/или лечения заболеваний и нарушений, указанных выше. Согласно предпочтительному варианту изобретения указанные агенты выбирают из группы, включающей иммунодепрессанты, кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные агенты, цитотоксические лекарственные средства,

50

5

10

15

20

25

30

35

40

ингибиторы молекул адгезии, цитокины, ингибиторы цитокинов, антагонисты рецепторов цитокинов и рецепторов рекомбинантного цитокина.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

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

Настоящее изобретение относится также к пролекарствам соединения формулы (I), которые превращаются in vivo в соединение формулы (I). Следовательно, подразумевается, что любая ссылка на соединение формулы (I) относится также к соответствующим пролекарствам соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) можно получать способами, указанными ниже, способами, описанными в разделе Примеры или аналогичными способами. Оптимальные условия проведения реакций могут изменяться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, однако такие условия определяются специалистом стандартными методами.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению получают по общей последовательности реакций, указанной ниже. Далее в описании приводятся только некоторые схемы синтеза соединений формулы (I).

Если А означает -CO-CH₂-CH₂-, соединения формулы (I) получают по реакции соединения структуры 1 с соединением структуры 2 в условиях реакции Гриньяра, предпочтительно при температурах ниже КТ. Реактив Гриньяра структуры 2 получают по стандартным методикам. Функциональные группы, присутствующие в остатках R⁴-R⁷ временно защищают или их можно вводить на дополнительных стадиях после проведения реакции Гриньяра. Амид Вайнреба структуры 1 получают при взаимодействии соединения структуры 3 с гидрохлоридом N,O-диметилгидроксиламина в присутствии конденсирующего

pearenta, такого, как EDC, DCC и т.п. (M. Mentzel, H.M.R. Hoffmann, N-Methoxy N-methyl amides (Weinreb amides) in modern organic synthesis, Journal fuer Praktische Chemie/Chemiker-Zeitung, 339, 517-524 (1997), J. Singh, N. Satyamurthi, I.S. Aidhen, The growing synthetic utility of Weinreb's amide, Journal fuer Praktische Chemie (Weinheim, Germany), 342, 340-347 (2000), V.K. Khlestkin, D.G. Mazhukin, Recent advances in the application of N,O-dialkylhydroxylamines in organic chemistry, Current Organic Chemistry, 7, 967-993 (2003)).

Если А означает -CO-CH=CH-, соединений формулы (I) получают по реакции соединения структуры 4 с соединением структуры 5 в присутствии основания или кислоты. Соединения формулы (I), где А означает -CO-CH₂-CH₂-можно также получить по реакции соединения формулы (I), где А означает -CO-CH=CH- (структура 6) с водородом в присутствии катализатора, такого, как Pd/C, Pt/C, PtO₂ и т.п., в растворителе, таком, как этанол, метанол, ТГФ и т.п.

$$R^1$$
 R^3 R^5 R^6 R^7

Соединения формулы (I), где А означает -CO-CH₂-NH-, получают по реакции соединения структуры 7 с соединением структуры 8 в присутствии или в отсутствии основания, такого, как K₂CO₃, Na₂CO₃, трет-бутоксид калия, NaOH, NaH, триэтиламин, DIPEA и т.п., в растворителе, таком, как ацетон, ДМФА, ТГФ, диоксан и т.п., или их смеси. Соединения структуры 7 можно получить по

реакции соединения структуры 4 с бромирующим агентом, таким, как дибромид фенилтриметиламмонийбромида, трибромид бензилтриметиламмония, дибромид трифенилфосфина и т.п., в растворителе, таком, как ДХМ, хлороформ, ТГФ, диэтиловый эфир, метанол, этанол и т.п., или их смеси.

$$R^1$$
 В R^4 R^5 R^5 R^7 Структура 7 Структура 8

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединение структуры 4 при взаимодействии соединения структуры 3 с MeLi в растворителе, таком, как диэтиловый эфир, ТГФ и диоксан, при температуре от -20°C до 50°C. В другом варианте соединение структуры 4

получают по реакции соединения структуры 1 с метилмагнийбромидом.

Соединения формулы (I), которые являются производными 5-тиофен-2-ил-[1,2,4] оксадиазола, получают по реакции с соединением структуры 9 в растворителе, таком, как ксилол, толуол, бензол, пиридин, ДМФА, дихлорметан, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п., при КТ или при повышенной температуре в присутствии или в отсутствии вспомогательных соединений, таких, как кислоты (например, ТФУ, уксусная кислота, HCl и т.п.), основания (например, NaH, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, триэтиламин и т.п.), соли тетраалкиламмония или водоотнимающие агенты (например, оксалилхлорид, ангидрид карбоновой кислоты, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, молекулярные сита и т.п.) (см., например, A.R. Gangloff, J. Litvak, E.J. Shelton, D. Sperandio, V.R. Wang, K.D. Rice, Tetrahedron Lett., 42 1441-1443 (2001), T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull., 47, 120-122 (1999), R.F. Poulain, A.L. Tartar, B.P. Déprez, Tetrahedron Lett., 42, 1495-1498 (2001), R.M. Srivastava, F.J.S. Oliveira, D.S. Machado, R.M. Souto-Maior, Synthetic Commun., 29, 1437-1450 (1999), E.O. John, J.M. Shreeve, Inorganic Chemistry, 27, 3100-3104 (1988), B. Kabouдиn, K. Navaee, Heterocycles, 60, 2287-2292 (2003)).

20

25

30

5

10

15

Соединения структуры 9 получают по реакции соединения структуры 3 с соединением структуры 10 в растворителе, таком, как ДМФА, ТГФ и т.п., в присутствии или в отсутствии одного или более конденсирующих агентов, таких, как ТВТU, DCC, EDC, HВТU, HOBt, CDI, и т.п., и в присутствии или в отсутствии основания, такого, как триэтиламин, основание Хюнига, NaH, K2CO3 и т.п. (см., например, A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, J. Org. Сhem., 68, 7316-7321 (2003), и литературу, цитированную выше).

$$R^{1}$$
 R^{2}
 R^{3}
 R^{4}
 R^{5}
 R^{6}
 R^{7}
 R^{7}
 R^{7}
 R^{7}
 R^{7}
 R^{7}
 R^{7}

40

45

50

Соединения формулы (I), например, производное 5-тиофен-2-ил-[1,3,4]оксадиазола или 3-тиофен-2-ил-[1,2,4]оксадиазола, получают аналогичным образом (см., например, С.Т. Brain, J.M. Paul, Y. Loong, P.J. Oakley, Tetrahedron Lett., 40, 3275-3278 (1999)). Следовательно, соединения формулы (I), например, производное 3-тиофен-2-ил-[1,2,4]оксадиазола, получают по реакции соединения структуры 11 с соединением структуры 12.

Соединения структуры 10 и 11 получают по реакции соединения структуры 13 и 14, соответственно, с гидроксиламином или его солями в растворителе, таком, как метанол, этанол, пиридин и т.п. в присутствии или в отсутствии основания, такого, как Na₂CO₃, K₂CO₃, триэтиламин и т.п. (см., например, Т. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull., 47, 120-122 (1999), J. Cui, D. Crich, D. Wink, M. Lam, A.L. Rheingold, D.A. Case, W.T. Fu, Y. Zhou, M. Rao, A.J. Olson, M.E. Johnson, Bioorg. Med. Chem., 11, 3379-3392 (2003), R. Miller, F. Lang, Z.J. Song, D. Zewge, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., CIIIA), B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles, 60, 2287-2292 (2003)).

NC
$$\mathbb{R}^4$$
 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^6 \mathbb{R}^7 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 CTPYKTYPA 13 CTPYKTYPA 14

В зависимости от строения функциональных групп, присутствующих в остатках R^4 - R^7 в соединениях 2, 5, 6, 8, 9, 10 и 12, указанные группы необходимо временно зашишать. Пригодные защитные группы известны специалисту в ланной области и включают, например, бензил или триалкилсилил для защиты гидроксигрупп, кеталь для защиты диола, и т.п. Указанные защитные группы вводят и отщепляют по стандартным методикам (см., например, T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3 изд., Wiley New York (1991), P. J. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Stuttgart (1994)). В другом варианте требуемые остатки R^4 - R^7 можно также вводить на

более поздних стадиях синтеза после раекции соединения структуры 1, 4, 7, 3 и 11 с пригодным предшественником соединения структуры 2, 5, 8, 10 и 12, соответственно. Соединения структуры 2, 5, 8, 12 и 13 или их предшественники являются коммерческими препаратами или их можно получить по методикам, известным специалисту в данной области.

Соединение формулы (I), где R^6 означает - $(CH_2)_k$ - $(CHR^{65})_p$ - CHR^{66} - $CONR^{61}R^{62}$, получают по реакции соединения формулы (III) с соответствующим амином в присутствии конденсирующего реагента, такого, как ТВТU, ЕDС и т.п. Соединения формулы (III) получают по методикам, аналогичным указанным выше для получения соединений формулы (I).

Структура 15

Соединение структуры 3 получают по реакции соединения структуры 15 с раствором основания, такого, как NaOH, LiOH, KOH и т.п., или кислоты, такой, как HCl, ТФУ и т.п. в растворителе, таком, как вода, этанол, метанол, ТГФ и т.п., или их смеси.

Соединения структуры 15 получают при взаимодействии соединения структуры 16 с безводным основанием, таким, как NaOMe, NaOEt, KOtBu, DBU и т.п., в растворителе, таком, как метанол, этанол, ТГФ, ДМФА и т.п. или их смеси, предпочтительно при повышенной температуре.

50

45

5

10

15

20

25

30

35

Соединения структуры 16 получают при взаимодействии соединения структуры 17 с эфиром меркаптоуксусной кислоты или меркаптоацетонитрилом, которые образуется in situ из S-цианометилового эфира тиоуксусной кислоты в присутствии основания, такого, как NaH, NaOEt, NaOMe, трет-бутоксид калия и т.п., в ТГФ, диоксане, ДМФА, этаноле, метаноле и т.п., или в их смеси. Кроме того, соединения структуры 3 можно также получить трехстадийным синтезом в одном реакторе из соединения структуры 17 по указанной выше последовательности реакций.

Соединения структуры 17 получают по реакции соединения структуры 18 с хлорирующим агентом, таким, как оксалилхлорид или CCl₄/PPh₃, в растворителе, таком, как ДХМ, CHCl₃, ТГФ и т.п. (см., например, R.E. Mewshaw, Tetrahedron Lett., 30, 3753-3756 (1989), Ф.А. Лохвич, Т.С. Хлебникова, А.А. Ахрем, Журнал органической химии, 25, 2541-2549 (1989), С.А. Попов, А.В. Ткачев, Synthetic Communications, 31(2), 233-243 (2001)).

Соединения структуры 16 можно также получить по реакции соединения структуры 18, например, с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в ДХМ в присутствии основания с образованием соединения структуры 19 (см., например, G.T. Crisp, A.G. Meyer, J. Org. Chem., 57, 6972-6975 (1992), R.M. Кеепап и др., J. Med. Chem., 35, 3858-3872 (1992)), которое затем превращают в соединение структуры 16 при взаимодействии с эфиром меркаптоуксусной кислоты или меркаптоацетонитрилом как описано выше.

Соединения структуры 18 получают ацилированием соединения структуры 20 соответству. ши ацилирующим агентом, таким, как этил- или метилформиат, метил- или этилацетат, метил- или этилпропионат, хлорформиат, ацетилхлорид и т.п., в присутствии основания, такого, как трет-бутилат калия, NaOMe, NaH, LDA и т.п., в растворителе, таком, как ТГФ, толуол, EtOH и т.п., при температура от 0°С до 60°С. (см., например, Ch. Kashima, S. Shibata, H. Yokoyama, T. Nishio, Journal of Heterocyclic Chemistry, 40, 773-782 (2003), I. Yavari, Issa, M. Bayat, Tetrahedron, 59, 2001-2005 (2003), J.P. Konopelski, J. Lin, P.J. Wenzel, H. Deng, G.I. Elliott, B.S. Gerstenberger, Organic Letters, 4, 4121-4124 (2002), C. Wiles, P. Watts, S. J. Haswell, E. Pombo-Villar, Tetrahedron Letters, 43, 2945-2948 (2002), R. Faure, A. Frideling, J.-P. Galy, I. Alkorta, J. Elguero, Heterocycles, 57, 307-316 (2002), через имин: М. Hammadi, D. Villemin, Synthetic Communications, 26, 2901-2904 (1996)).

$$R^{1}_{\text{или}} R^{3}$$
 R^{2} R^{2} R^{2} R^{2} R^{2} R^{2} R^{3} R^{2} R^{2} R^{3} R^{2} R^{3} R^{2} R^{3} R^{4} R^{3} R^{4} R^{3} R^{4} R^{4} R^{3} R^{4} R^{4

Соединений структуры 18 можно также получить алкилированием соответствующего дикарбонильного соединения структуры 21 в известных условиях.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединения структуры 20 и 21 являются коммерческими препаратами или их можно получить по известными методикам. Соединения структуры 17, где R³ означает водород можно получить по реакции соединения структуры 20, содержашего требуемый остаток R¹, в условиях реакции Вилсмейера, при взаимодействии с POCl₃/ДМФА в растворителе, таком, как ДХМ (см.,например, G. Alvernhe, D. Greif, B. Langlois, A. Laurent, I. Le Dréan, M. Pulst, A. Selmi, M. Weissenfels, Bull. Soc. Chim. Fr., 131, 167-172 (1994)).

Примеры

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, не ораничивающими его объем.

Соединения характеризовали данными ¹Н-ЯМР (300 МГц) или ¹³С-ЯМР (75 МГц) (Varian Oxford, химические сдвиги приводятся в част./млн относительно сигналов растворителя, мультиплеты: s означает синглет, d = дублет, t = триплет, p = квинтет, hex = гексет, hept = гептет, m = мультиплет, константы взаимодействия приводятся в Гц), данными ЖХ/МС (Finnigan Navigator, снабженным бинартным насосом НР 1100 и DAD, колонка: 4,6×50 мм, Zorbax SB-AQ, 5 мкм, 120 Å, элюент: градиент ацетонитрил/вода (+ 0,04% ТФУ), от 5% до 95%, 1 мин, скорость элюирования: 4,5 мл/мин), данными ТСХ (силикагель 60 F₂₅₄, фирма Merck): t_R в мин, и температурами плавления. Соединения очищали препаративной ЖХВР (колонка: X-terra RP18, 50×19 мм, 5 мкм, элюент: градиент ацетонитрил/вода (+0,5% муравьиная кислота), от 10% до 95%) или методом ЖХСД (насос Labomatic MD-80-100, линейный детектор UVIS-201, колонка: 350×18 мм, Labogel-RP-18-5s-100, элюент: градиент метанол/вода, от 10% до 100%).

В описании изобретения используются следующие сокращения:

RU 2 437 877 C2

	Вос-саркозин	N-трет-бутилоксикарбонилсаркозин
	БСА	бычий сывороточный альбумин
	Bu	бутил
5	CDI	карбонилдиимидазол
	DBU	1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
	DCC	дициклогексилкарбодиимид
10	ДХМ	дихлорметан
	DIPEA	диизопропилэтиламин, основание Хюнига, этил-
		диизопропиламин
15	ДМФА	диметилформамид
	ДМСО	диметилсульфоксид
	DPPP	1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан
20	EA	этилацетат
_,	EDC	N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид
	Et	этил
	HBTU	гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-
25		тетраметилурония,
	HOBT	1-гидроксибензотриазол,
	ЖХВР	жидкостная хроматография высокого разрешения
30	KotBu	трет-бутоксид калия
	ЖХ/МС	жидкостная хроматография/масс-спектрометрия
	LDA	диизопропиламид лития
35	Me	метил
	MeOH	метанол
	ЖХСД	жидкостная хроматография среднего давления
40	NaOAc	ацетат натрия
	NMO	N-оксид N-метилморфолина
	OAc	ацетат
	Ph	фенил
45	KT	комнатная температура
	S1P	1-фосфат сфингозина
	TBTU	тетрафторборат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,2,3,3-
50		тетраметилурония

Тf трифторметилсульфонил ТФУ трифторуксусная кислота

ТГФ тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография

t_R время удерживания

Примеры

Промежуточное соединение А1

20

25

30

5

10

15

а) Оксихлорид фосфора (53,7 г, 350 ммолей) при 5°С при перемешивании медленно добавляли в ДМФА (60 мл) и полученный прозрачный раствор перемешивали при 5°С в течение 30 мин. Затем в раствор добавляли по каплям 5-метил-2-гексанон (20 г, 175 ммолей) и полученную смесь желтого цвета перемешивали при 0°С в течение 30 мин и при КТ в течение 90 мин. Смесь нагревали (40°С), при этом получали вязкую суспензию, которую охлаждали при перемешивании до 25°С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в ледяной раствор NaOAc (80 г) и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические экстракты промывали водой, объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 3-хлор-2-изобутилбут-2-еналь в виде желтого масла (35,4 г). ЖХ/МС: t_R 0,97 мин.

35

40

45

50

b) Натрий (10,7 г, 467 ммолей) растворяли в этаноле (500 мл) и полученный раствор разбавляли ТГФ (100 мл). В полученный раствор при 5°С медленно добавляли раствор этилового эфира меркаптоуксусной кислоты (33,7 г, 280 ммолей) в ТГФ (70 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем в раствор при 8°С медленно добавляли раствор 3-хлор-2-изобутилбут-2-еналя (30 г, 187 ммолей) в ТГФ (100 мл) и полученную суспензию желтого цвета перемешивали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (500 мл), промывали раствором NaOCl, 1н. соляной кислотой и водой. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и

упаривали. Полученное масло оранжевого цвета растворяли в этаноле (150 мл), в смесь добавляли 2н. раствор LiOH (50 мл) и перемешивали при 50°С в течение 16 ч. Затем смесь подкисляли при добавлении 2н. соляной кислоты и экстрагировали EA. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из EA/гептана, при этом получали 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту в виде бесцветных кристаллов (10,5 г). ЖХ/МС: t_R 0,92 мин, 240,16 [M+1+CH₃CN]. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,59 (s, 1H), 2,40-2,37 (m, 5H), 1,84 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 0,90 (d, J 7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение А2

В раствор 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 10,1 ммоля) в ТГФ (100 мл) при -78°С медленно добавляли 1,5 М раствор трет-бутиллития в пентане (20 мл) и полученную смесь темного цвета перемешивали при -78°С в течение 15 мин. Затем в смесь добавляли раствор иодэтана (6,18 г, 39,6 ммоля) в ТГФ (10 мл) и смесь перемешивали при -78°С в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли вторую порцию иодэтана (6,18 г, 39,6 ммоля) и смесь нагревали при КТ в течение 15 ч. Реакцию останавливали при добавлении 1 М раствора NaH₂PO₄ (20 мл) и 1н. соляной кислоты (50 мл) и смесь экстрагировали хлороформом (1×100 мл, 3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом ЖХСД на силикагеле (элюент: градиент EA/гексан), при этом получали 3-этил-4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту в виде твердого вещества желтого цвета (1,29 г). ЖХ/МС: t_R 1,00 мин, 268,29 [M+1+CH₃CN]. ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,92 (q, J 7,0 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (d, J 7,6 Гц, 2H), 1,80 (п, J 7,0 Гц, 1H), 1,15 (t, J 7,6 Гц, 3H), 0,92 (d, J 7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение А3

а) В раствор КОtВu (50 г, 446 ммолей) в ТГФ (400 мл) в течение 30 мин добавляли этилформиат (92 г, 1,25 молей), при этом наблюдалось интенсивное выделение газа. Смесь охлаждали на водяной бане до 10°С и перемешивали в течение 15 мин до прекращения выделения газа. Смесь охлаждали льдом до 0°С, затем в течение 30 мин медленно добавляли смесь 5-метил-2-гексанона (34,25 г, 300 ммолей) и этилформиата (41 г, 0,55 молей) и раствор перемешивали в течение 15 ч. Затем раствор разбавляли ЕА (500 мл), промывали 1н. соляной кислотой (100 мл), 1 М раствором NaH₂PO₄ (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический экстракт сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 4-гидрокси-3-изобутилбут-3-ен-2-он (28 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ/МС: t_R 0,80 мин, 143,39 [М+1].

b) В раствор 4-гидрокси-3-изобутилбут-3-ен-2-она (28 г, 197 ммолей) в хлороформе (350 мл) в течение 5 мин медленно добавляли раствор оксалилхлорида (44,3 г, 349 ммолей) в хлороформе (50 мл) и полученную смесь темно-коричневого цвета перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°С, добавляли лед (100 г) и 1н. раствор NaOH (100 мл). После прекращения интенсивного выделения газа фазы разделяли (при этом кислотную водную фазу отбрасывали). Органическую фазу промывали 1н. раствором NaOH (3×75 мл) и 1н. раствором NaH₂PO₄ (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 4-хлор-3-изобутилбут-3-ен-2-он в виде масла темно-коричневого цвета (31,6 г). ЖХ/МС: t_R 0,97 мин.

с) KOtBu (44,2 г, 394 ммолей) добавляли порциями в этанол (200 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин до полного растворения KOtBu. Затем в раствор при температуре 20°C добавляли этиловый эфир меркаптоуксусной кислоты (47,3 г, 394 ммоля). Полученный раствор при 20°C

медленно добавляли в раствор неочищенного 4-хлор-3-изобутилбут-3-ен-2-она (31.6 г. 197 ммолей) в ТГФ (350 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Затем в смесь добавляли этилат натрия (13,4 г, 197 ммолей) и кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 1 ч. Смесь охлаждали до КТ и растворители выпаривали на роторном испарителе. Осадок разбавляли диэтиловым эфиром (500 мл), промывали 1 М раствором NaH₂PO₄ (200 мл), 1н. раствором NaOH (2×100 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (35 мл), содержащим 10% раствор NaOCl (15 мл), и солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток (36,3 г) растворяли в EtOH (250 мл), добавляли 2н. раствор LiOH (100 мл), смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч, а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (1×400 мл, 2×150 мл). Органические экстракты промывали 1н. раствором NaOH (3×100 мл). Водные экстракты осторожно подкисляли 25% соляной кислотой и затем экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали кристаллизацией из ацетонитрила (150 мл) при 4°C, при этом получали 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (16,0 г) в виде кристаллического порошка бежевато-коричневого цвета (31,6 г). ЖХ/МС: t_R 0,95 мин.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,21 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,42 (d, J 7,0 Гц, 2H), 1,83 (n, J 7,0 Гц, 1H), 0,92 (d, J 7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение А4

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

SCOOH

В раствор 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (991 мг, 5,0 ммоля) в ТГФ (30 мл) при -78°С медленно добавляли 1,5 М раствор трет-ВиLі в пентане (7,3 мл, 11 ммолей) и смесь перемещивали при -78°С в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли иодметан (1,6 мл, 25,7 ммоля), перемещивали при нагревании до КТ в течение 15 ч. Реакцию останавливали при добавлении 1н. соляной кислоты (50 мл) и экстрагировали ДХМ (1×100 мл, 2×50

мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: градиент EA/гексан), при этом получали 3-этил-4-изобутилтиофен-2-карбоновую кислоту в виде твердого вещества желтого цвета (325 мг). ЖХ/МС: t_R 0,98 мин.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,22 (s, 1H), 2,94 (q, J 7,6 Гц, 2H), 2,42 (d, J 7,0 Гц, 2H), 1,86 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 1,11 (t, J 7,6 Гц, 3H), 0,93 (d, J 7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение А5

SCOOH

4-Изобутил-3-пропилтиофен-2-карбоновую кислоту получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения A4. ЖХ/МС: t_R 1,02 мин.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,20 (s, 1H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,42 (d, J 7,0 Γ_{II}, 2H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H), 0,95 (t, J 7,6 Γ_{II}, 3H), 0,94 (d, J 7,0 Γ_{II}, 6H).

Промежуточное соединение Аб

СООН

3,4-Диизобутилтиофен-2-карбоновую кислоту получали аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения A4. ЖХ/МС: t_R 1,04 мин.

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,24 (s, 1H), 2,86 (d, J 6,9 Гц, 2H), 2,43 (d, J 7,5 Гц, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 0,93 (d, J 6,2 Гц, 6H), 0,89 (d, J 6,9 Гц, 6H).

50

5

10

15

20

25

30

35

40

Промежуточное соединение А7

SCOOH

- а) В суспензию магниевой стружки (3,89 г, 160 ммолей) в сухом диэтиловом эфире (150 мл) медленно добавляли раствор изоамилбромида (24,59 г, 163 ммолей) в диэтиловом эфире (20 мл). После начала реакции смесь при необходимости охлаждали на водяной бане и перемешивали в течение 30 мин. После добавления реагента смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем медленно добавляли в охлажденную (до 0°С) смесь изобутиронитрила (34,65 г, 501 ммоль) и СиВг (1,15 г, 8,0 ммоля) в диэтиловом эфире (50 мл) и ТГФ (50 мл). После добавления реагента смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли 1н. раствор NaH₂PO₄ (50 мл) и 1н. соляную кислоту (100 мл) и перемешивали при КТ в течение 15 мин. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл). Объединенные органические экстракты промывали 1н. соляной кислотой (2×50 мл), смесью насыщенного раствора NH₄Cl с насыщенным раствором NaHCO₃ (1:1, 2×50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 2,6-диметилгептан-3-он в виде масла (20,1 г).
- b) В раствор КОtВu (15,6 г, 139 ммолей) в ТГФ (200 мл) при охлаждении на водяной бане до 10°С добавляли этилформиат (27,4 г, 370 ммолей), при этом происходило интенсивное выделение газа. Смесь перемешивали (5 мин) до полного прекращения выделения газа и охлаждали до -5°С. В полученную смесь в течение 30 мин медленно добавляли раствор 2,6-диметилгептан-3-она (20 г, 141 ммоль) и этилформиата (13,7 г, 185 ммолей) в ТГФ (20 мл), перемешивании в течение 2 ч и медленно нагревали до КТ. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (200 мл) и промывали 1н. соляной кислотой (2×100 мл). Органический экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом

получали 1-гидрокси-2-изобутил-4-метилпент-1-ен-3-он в виде смолы коричневого цвета (7,35 г). ЖХ/МС: t_R 0,91 мин, 171,21 [M+1].

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

с) В охлажденный до -10°C раствор 1-гидрокси-2-изобутил-4-метилпент-1-ен-3-она (7,35 г, 43,2 ммоля) в хлороформе (100 мл) в течение 20 мин медленно добавляли раствор оксалилхлорида (6,5 мл, 9,6 г, 75,6 ммоля) в хлороформе (10 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакцию останавливали при добавлении льда (100 г) и 1н. раствора NаОН (100 мл), после прекращения интенсивного выделения газа фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1н. раствором NaOH (3×75 мл) и 1н. раствором NaH₂PO₄ (75 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 1-хлор-2-изобутил-4-метилпент-1-ен-3-он (14,2 г) в виде масла коричневого цвета.

d) В охлажденный до 10-15°C раствор КОtВu (9,50 г, 84,7 ммоля) в этаноле (50 мл) медленно добавляли этиловый эфир меркаптоуксусной кислоты (9,86 г. 82,1 ммоля) и смесь разбавляли ТГФ (100 мл). Затем в смесь добавляли раствор неочищенного 1-хлор-2-изобутил-4-метилпент-1-ен-3-она (в расчете на очищенный материал 8,1 г, 43 ммоля) в ТГФ (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 20 ч и перемешивали при 35°C в течение 48 ч. Смесь разбавляли эфиром (300 мл) и промывали 1н. раствором NaOH (3×100 мл), 1 М раствором КНSO₄ (100 мл) и солевым раствором (100 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Полученный остаток растворяли в этаноле (30 мл), в раствор добавляли 2н. раствор LiOH (30 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 48 ч. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром, водную фазу подкисляли 25% соляной кислотой и экстрагировали ДХМ. Органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Полученное масло коричневого цвета растворяли в ацетонитриле (5 мл) и кристаллизовали при 4°C. Кристаллический продукт отделяли, промывали ацетонитрилом и высушивали, при этом получали очищенную 4-изобутил-3-изопропилтиофен-2-карбоновую кислоту в виде кристаллов светло-желтого цвета (98 мг).

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,16 (s, 1H), 3,68 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 2,48 (d, J 7,6 Гц, 2H), 1,84 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 1,34 (d, J 7,0 Гц, 6H), 0,92 (d, J 6,4 Гц, 6H).

Промежуточное соединение А8

Промежуточное соединение А9

5

10

а) 1-Хлор-4-метил-2-пропилпент-1-ен-3-он получали из 2-метилгептан-3она аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения A7.

20

15

b) 3-Изопропил-4-пропилтиофен-2-карбоновую кислоту (11,0 г) получали в виде бесцветных кристаллов при взаимодействии 1-хлор-4-метил-2-пропилпент-1-ен-3-она (29,7 г, 170 ммолей) и этилового эфира меркаптоуксусной кислоты (40,9 г, 340 ммолей) по методике, описанной при получении промежуточного соединения А7.

25

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,21 (s, 1H), 3,83 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 2,60 (t, J 7,6 Гц, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.33 (d, J 7.6 Γμ, 6H), 0.99 (t, J 7.6 Γμ, 3H).

30

35

40

COOH

4-Изобутил-3,5-диметилтиофен-2-карбоновую кислоту получали из 4изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения A2. ЖХ/МС: t_R 0,97 мин, 254,26

[M+1+CH₃CN].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (d, J 7,0 Гц, 2H), 1,78 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 0,91 (d, J 7,0 Гц, 6H).

50

Промежуточное соединение В1

5

10

1-(4-Изобутил-5-метилтиофен-2-ил)этанон получали при взаимодействии 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты и метиллития по методике, описанной при получении промежуточного соединения В2. ЖХ/МС: t_R 1,02 мин, 197,01 [M+1].

20

Промежуточное соединение В2

25

30

35

40

45

50

В раствор 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (2,44 г, 12,3 ммоля) в диэтиловом эфире (50 мл) при 20-23°С медленно добавляли 1,6 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (23,1 мл) и полученную суспензию перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли дополнительную порцию метиллития (2,3 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Смесь выливали в интенсивно перемешанный 1н. раствор NH₄Cl (400 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали 1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)этанон в виде масла светло-желтого цвета (2,34 г). ЖХ/МС: t_R 1,03 мин, 197,20 [М+1].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,08 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,42 (d, J 7,0 Гц, 2H), 1,82 (n, J 7,0 Гц, 1H), 0,92 (d, J 6,4 Гц, 6H).

Промежуточное соединение В3

S

1-(4-Изобутил-3-пропилтиофен-2-ил) этанон получали при взаимодействии 4-изобутил-3-пропилтиофен-2-карбоновой кислоты и метиллития по методике, описанной при получении промежуточного соединения В2. ЖХ/МС: t_R 1,11 мин, 225,30 [M+1].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,08 (s, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (d, J 7,0 Гц, 2H), 1,86 (гепт., J 7,0 Гц, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 0,99 (t, J 7,0 Гц, 3H), 0,94 (d, J 7,0 Гц, 6H).

Промежуточное соединение В4

S

1-(3,4-Диизобутилтиофен-2-ил)этанон получали при взаимодействии 3,4-диизобутилтиофен-2-карбоновой кислоты и метиллития по методике, описанной при получении промежуточного соединения B2. ЖХ/МС: t_R 1,12, 239,22 [M+1].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,08 (s, 1H), 2,84 (d, J 7,0 Γ ц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (d, J 6,4 Γ ц, 2H), 1,94-1,78 (m, 2H), 0,93 (d, J 6,4 Γ ц, 6H), 0,90 (d, J 6,4 Γ ц, 6H).

50

5

10

15

20

25

30

35

40

Промежуточное соединение В5

5

10

15

1-(4-Изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)этанон получали при взаимодействии 4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-карбоновой кислоты и метиллития по методике, описанной при получении промежуточного соединения В2. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 211,22 [M+1].

20

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,90 (d, J 6,4 Гц, 6H), 1,77 (гепт., J 7,0 Гц, 1H), 2,37 (d, J 7,3 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,47 (s, 3H).

Промежуточное соединение С1

25

30

35

40

45

Промежуточное соединение А1 (10,0 г, 50,4 ммоля) растворяли в СНСІ₃ (100 мл), в раствор при КТ добавляли тионилхлорид (15 мл) и смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. Смесь упаривали, при этом получали неочищенный хлорангидрид кислоты (11,2 г). Часть вышеуказанного хлорангидрида кислоты (6,5 г, 30 ммолей) растворяли в ДХМ (200 мл), полученную смесь добавляли в охлажденный (0°С) 1 М раствор гидразина в ТГФ (90 мл) и смесь перемешивали и нагревали до КТ в течение 15 ч. Затем смесь разбавляли диэтиловым эфиром (150 мл) и промывали 1 М соляной кислотой (75 мл, 5×50 мл). Объединенные водные экстракты промывали эфиром (50 мл), подщелачивали 33% раствором КОН и экстрагировали ДХМ (5×50 мл). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

упаривали, при этом получали гидразид 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества белого цвета $(6,24\ r)$. ЖХ/МС: t_R 0,75 мин, 213,12 [M+1].

¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 0,85 (d, J 6,7 Гц, 6H), 1,76 (гепт., J 6,7 Гц, 1H), 2,26-2,34 (m, 5H), 4,34 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 9,52 (s, 1H).

Промежуточное соединение С2

S CONHNH₂

Гидразид 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты получали из промежуточного соединения А3 по методике, описанной при получении промежуточного соединения С1. ЖХ/МС: t_R 0,75 мин, 213,20 [M+1].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,91 (d, J 6,4 Гц, 6H), 1,81 (гепт., J 6,4 Гц, 1H), 2,38 (d, J 6,1 Гц, 2H), 2,40 (s, 3H), 4,04 (d, J 2,3 Гц, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,03 (s ушир., 1H).

Промежуточное соединение С3

30

5

10

15

20

25

S CONHNH₂

35

Гидразид 4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-карбоновой кислоты получали из промежуточного соединения А9 по методике, описанной при получении промежуточного соединения С1. ЖХ/МС: t_R 0,78 мин, 227,03 [M+1].

45

40

Промежуточное соединение D1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

В раствор 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (126 мг, 637 мкмолей) в ДХМ (5 мл) добавляли DIPEA (249 мг, 1,93 ммоля) и ТВТU (202 мг, 628 мкмолей) и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли 3-[2-этил-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенил]пропионовую кислоту (159 мг, 637 мкмолей) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали 1н. соляной кислотой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в толуоле (20 мл) и смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Растворитель выпаривали и неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ДХМ/метанол, 95%:5%), при этом получали 3-{2-этил-4-[5-(4изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6метилфенил} пропионовую кислоту в виде твердого вещества бежевого цвета (41 мг). ЖХ/МС: t_R 1,17 мин, 413,30 [M+1]⁺. 1 Н-ЯМР (CDCl₃): δ 0,94 (d, J 6,4 Γ ц, 6H), 1,30 (t, J 7,6 Γ ц, 3H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,46-2,60 (m, 4H), 2,75 (q, J 7,3 Γμ, 2H), 3,02-3,12 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,81 (s, 1H).

<u>Промежуточное соединение D2</u>

В раствор 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-3,5-диметилбензойной кислоты (763 мг, 3,59 ммоля) в ДХМ (18 мл) добавляли DIPEA (542 мг, 4,20 ммоля) и ТВТU (1,27 г, 3,95 ммоля) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем

добавляли промежуточное соединение С1 (1,0 г, 3,59 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали 1н. раствором NaOH, 1н. соляной кислотой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали, при этом получали 3-{4-[N'-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбонил)гидразинокарбонил]-2,6-диметилфенил}пропионовую кислоту в виде бесцветной пены (1,66 г). ЖХ/МС: t_R 1,09 мин, 473,48 [M+1].

В раствор вышеуказанной кислоты в ТГФ (15 мл) добавляли реагент Баржесса (1,26 г, 5,27 ммоля) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110°С в течение 3 мин. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли диэтиловым эфиром и промывали 1н. раствором NaOH. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, при этом получали метиловый эфир 3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионовой кислоты в виде масла желтого цвета (1,26 г), которое затвердевало при хранении. ЖХ/МС: t_R 1,24 мин, 455,21 [M+1].

Суспензию указанного эфира в муравьиной кислоте (20 мл) перемешивали при КТ в течение 3 ч. Муравьиную кислоту выпаривали и продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ДХМ/метанол, 95%:5%), при этом получали 3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионовую кислоту в виде твердого вещества светложелтого цвета. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 399,16 [М+1].

Промежуточное соединение D3

3-{4-[5-(4-Изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-3-метоксифенил} пропионовую кислоту получали при взаимодействии промежуточного соединения С1 и 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-2-

50

5

10

15

20

25

30

35

40

метоксибензойной кислоты аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения D2. ЖХ/МС: t_R 1,18 мин, 415,37 [M+1].

Промежуточное соединение D4

S OH

3-{4-[5-(4-Изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионовую кислоту получали при взаимодействии промежуточного соединения С2 и 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-2-метоксибензойной кислоты аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения D2. ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 399,41 [M+1].

Промежуточное соединение D5

S OH

3-{4-[5-(4-Изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионовую кислоту получали при взаимодействии промежуточного соединения С3 и 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-2-метоксибензойной кислоты аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения D2. ЖХ/МС: t_R 1,13 мин, 413,39 [M+1].

Промежуточное соединение Е1

S NH N OH

50

5

10

15

20

25

30

35

40

- а) 4-Изобутил-3-метилтиофен-2-карбонитрил получали при взаимодействии 4-хлор-3-изобутилбут-3-ен-2-она и S-цианометилового эфира тиоуксусной кислоты в присутствии NaOEt аналогично тому, как описано при получении промежуточного соединения А3 (стадия с). Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/EA, 6:1). ЖХ/МС: t_R 1,03 мин.
- ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,92 (d, J 6,4 Γц, 12H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,40 (d, J 7,3 Γц, 2H), 7,11 (s, 1H).
- b) В раствор 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбонитрила (2,10 г, 11,7 ммоля) в метаноле (50 мл) добавляли NaHCO₃ (1,38 г, 16,4 ммоля) и гидрохлорид гидроксиламина (977 мг, 14,1 ммоля) и смесь перемешивали при 60°С в течение 20 ч. Смесь фильтровали, фильтрат упаривали, остаток высушивали в высоком вакууме, при этом получали N-гидрокси-4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоксамидин в виде твердого вещества желтого цвета (3,0 г). ЖХ/МС: t_R 0,67 мин.

4, N-Дигидрокси-3,5-диметилбензамидин

Указанное в заголовке соединение получали из коммерческого препарата 4-гидрокси-3,5-диметилбензонитрила по методике, описанной в литературе (см Е. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis, 899-905 (2003)). ¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,20 (s, 2H), 2,20 (s, 6H).

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

50

5

10

15

20

25

30

35

40

Указанное в заголовке соединение получали из коммерческого препарата 2этил-6-метилфенола по методике, описанной в литературе (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem., 41, 1846-1854 (1998), A.K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron, 55, 13265-13268 (1999), E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis, 899-905 (2003)). ЖХ/МС: t_R 0,55 мин.

 1 Н-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 9,25 (s ушир., 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (q, J 7,6 Γ ц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, J 7,6 Γ ц, 3H).

3,5-Диэтил-4, N-дигидроксибензамидин

HO N OH

Указанное в заголовке соединение получали из коммерческого препарата 2,6-диэтиланилина по методике, описанной в литературе (G.G. Ecke, J.P. Napolitano, A.H. Filbey, A.J. Kolka, J. Org. Chem., 22, 639-642 (1957), см. литературу, цитированную выше в связи с получением 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина).

4-Аллилокси-N-гидрокси-2-метоксибензамидин

HN O O

Указанное в заголовке соединение получали из коммерческого препарата 4-гидрокси-2-метоксибензальдегида по методике, описанной в литературе (см. литературу, цитированную в связи с получением 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина). ЖХ/МС: t_R 0,64 мин, 223,24 [M+1]⁺.

50

5

10

15

20

25

30

35

40

¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): 8 9,33 (s ушир., 1H), 7,30 (d, J 8,2 Гц, 1H), 6,60 (d, J 2,3 Гц, 1H), 6,50 (dd, J 2,3, 8,2 Гц, 1H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,40 (d, J 17,0 Гц, 1H), 5,24 (d, J 10,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J 4,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H).

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

15

20

25

10

а) В раствор 2-хлор-6-метилфенола (10,0 г, 70 ммолей) в трифторуксусной кислоте (30 мл) добавляли порциями гексаметилентетрамин (9,81 г, 70 ммолей). Смесь нагревали до 70°С и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали на ледяной бане и перемешивали при КТ в течение 72 ч. Смесь разбавляли водой и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/EA, 4:1), при этом получали 3-хлор-4-гидрокси-5-метилбензальдегид в виде твердого вещества бежевого цвета (2,79 г). ЖХ/МС: t_R 0,82 мин.

30

35

b) 3-Хлор-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидин получали из вышеуказанного альдегида по методике, описанной в литературе (A.K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron, 55, 13265-13268 (1999), E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis, 899-905 (2003)). ЖХ/МС: t_R 0,48 мин, 201,17 [M+1].

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 2,21 (s, 3H), 7,22 (d, J 2,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J 2,1 Гц, 1H).

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

40

45

3-Хлор-4, N-дигидрокси-5-метоксибензамидин получали из 3-хлор-4гидрокси-5-метоксибензальдегида по методике, описанной в литературе (А.К.

Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron, 55, 13265-13268 (1999), E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis, 899-905 (2003). ЖХ/МС: t_R 0,48 мин, 217,21 [M+1]. 1 H-ЯМР (CD₃OD): δ 3,90 (s, 3H), 7,16 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J 1,8 Гц, 1H).

4-(2-трет-Бутоксикарбонилэтил)-3,5-диметилбензойная кислота

HO

а) В раствор метилового эфира 4-гидрокси-3,5-диметилбензойной кислоты (7,52 г, 41,7 ммоля) в ДХМ (250 мл) и пиридине (10 мл) при охлаждении на ледяной бане в течение 20 мин добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (13,0 г, 45,9 ммоля). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл), промывали 10% раствором лимонной кислоты и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Продукт очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гептан/EA, 9:1), при этом получали метиловый эфир 3,5-диметил-4-трифторметансульфонилоксибензойной кислоты в виде бесцветных тонких игл (11,8 г). ЖХ/МС: t_R 1,08 мин.

b) В раствор полученного трифлата (11,8 г, 37,8 ммоля) в сухом ДМФА (155 мл) при перемешивании в атмосфере азота последовательно добавляли триэтиламин (7,6 г, 75,6 ммоля), трет-бутилакрилат (48,4 г, 378 ммолей), DPPP (779 мг, 1,89 ммоля) и Pd(OAc)₂ (424 мг, 1,89 ммоля) и смесь перемешивали при 115°C в течение 18 ч. Затем добавляли вторую порцию DPPP (160 мг, 0,39 ммоля) и Pd(OAc)₂ (80 мг, 0,36 ммоля) и смесь перемешивали при 115°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли диэтиловым эфиром (350 мл) и промывали 1н. соляной кислотой и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Продукт очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гептан/EA, 4:1), при этом получали метиловый эфир 4-(2-трет-бутоксикарбонилвинил)-3,5- диметилбензойной кислоты в виде бесцветного твердого вещества (11,21 г).

ЖХ/МС: t_R 1,09 мин.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

с) В раствор метилового эфира 4-(2-трет-бутоксикарбонилвинил)-3,5диметилбензойной кислоты (11,2 г, 38,6 ммоля) в этаноле (50 мл) и ТГФ (50 мл)
добавляли Pd/C (1,0 г, 10% Pd) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (2,5 бар) при КТ в течение 16 ч. Катализатор отделяли фильтрованием, фильтрат концентрировали и остаток высушивали в высоком вакууме, при этом получали метиловый эфир 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-3,5-диметилбензойной кислоты в виде бесцветного масла (10,8 г). ЖХ/МС: t_R 1,08 мин.

d) В раствор метилового эфира 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-3,5диметилбензойной кислоты (10,8 г, 37,0 ммоля) в этаноле (100 мл) при 0°С
добавляли 2 М раствор LiOH (50 мл) и полученную суспензию перемешивали
при 0°С в течение 30 мин, а затем при КТ в течение 4 ч. Смесь разбавляли 10%
раствором лимонной кислоты и трижды экстрагировали диэтиловым эфиром.
Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и
концентрировали. Остаток в виде твердого вещества суспендировали в
диэтиловом эфире/гептане, перемешивали при КТ и фильтровали. Остаток на
фильтре вторично суспендировали в диэтиловом эфире/гептане и фильтровали.
Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали в
высоком вакууме, при этом получали 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-3,5диметилбензойную кислоту в виде кристаллического порошка белого цвета (5,09 г). ЖХ/МС: t_R 0,95 мин, 279,14 [M+1]⁺.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,47 (s, 9H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,94-3,03 (m, 2H),
7,75 (s, 2H).

4-(2-трет-Бутоксикарбонилэтил)-2-метоксибензойная кислота

Указанное в заголовке соединение получали из метилового эфира 4-гидрокси-2-метоксибензойной кислоты аналогично тому, как описано при получении 4-(2-трет-бутоксикарбонилэтил)-3,5-диметилбензойной кислоты. XX/MC: t_R 0,94 мин, 281,23 $[M+1]^+$.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,34 (s, 9H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 7,21-7,28 (dd, J 7,6, 3,2 Γμ, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H).

<u>3-[2-Этил-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенил]пропионовая</u> кислота

5

10

35

40

45

- а) В раствор 5-этил-4-гидрокси-3-метилбензальдегида (10,0 г, 60,9 ммоля) в ДХМ (50 мл) и пиридине (15 мл) при охлаждении на ледяной бане в течение 20 мин добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (18,9 г, 67 ммолей). Затем ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ (150 мл), трижды промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Продукт очищали экспрессхроматографией на силикагеле (элюент: гептан/EA, 9:1), при этом получали 2-этил-4-формил-6-метилфениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты в виде масла светло-желтого цвета (10,75 г). ЖХ/МС: t_R 1,07 мин.

 1 H-ЯМР (CDCl₃): 8 9,98 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,85 (q, J 10,1 Гц, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,30 (t, J 10,2 Гц, 3H).
 - b) В раствор указанного трифлата (10,7 г, 36,1 ммоля) в сухом ДМФА (75 мл) в атмосфере азота при перемешивании последовательно добавляли триэтиламин (7,3 г, 72,2 ммоля), метилакрилат (31,1 г, 361 ммоль), DPPP (819 мг, 1,99 ммоля) и Pd(OAc)₂ (405 мг, 1,81 ммоля) и смесь перемешивали при 115°С в течение 5 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разбавляли диэтиловым эфиром (350 мл) и дважды промывали 1н. соляной кислотой и однократно насыщенным раствором NaHCO₃. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Продукт очищали экспресс-хроматографией на силикагеле (элюент: гептан/EA, 19:1), при этом получали метиловый эфир 3-(2-этил-4-формил-6-метилфенил)акриловой кислоты в виде бесцветной жидкости (5,93 г). ЖХ/МС: t_R 0,99 мин.
 - с) Суспензию метилового эфира 3-(2-этил-4-формил-6метилфенил)акриловой кислоты (5,93 г, 25,53 ммоля) в метаноле (140 мл) и 2н.

растворе NaOH (45 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем метанол выпаривали и раствор дважды экстрагировали ДХМ. Водный слой подкисляли при добавлении 37% соляной кислоты, полученный осадок отделяли, промывали водой и высушивали. Продукт очищали перекристаллизацией из EA (100 мл), при этом получали 3-(2-этил-4-формил-6-метилфенил)акриловую кислоту в виде кристаллов желтого цвета (4,2 г). ЖХ/МС: t_R 0,87 мин.

d) В раствор 3-(2-этил-4-формил-6-метилфенил)акриловой кислоты (2,75 г, 12,6 ммоля) и DIPEA (1,8 г, 13,8 ммоля) в этаноле (80 мл) добавляли Pd/C (275 мг, 10% Pd, содержащий 50% воды) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) при КТ в течение 16 ч. Катализатор отделяли фильтрованием, затем фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EA, промывали 2н. соляной кислотой, 1н. соляной кислотой и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали 3-(2-этил-4-гидроксиметил-6-метилфенил)пропионовую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (2,8 г). ЖХ/МС: t_R 0,76 мин.

е) В раствор 3-(2-этил-4-гидроксиметил-6-метилфенил)пропионовой кислоты (2,8 г, 12,6 ммоля) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли MnO₂ (3,9 г, 45,4 ммоля) и полученную смесь перемешивали при 80°С в течение 4 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ДХМ), при этом получали 3-(2-этил-4-формил-6-метилфенил)пропионовую кислоту в виде твердого вещества бежевого цвета (1,76 г). ЖХ/МС: t_R 0,86 мин.

f) Раствор 3-(2-этил-4-формил-6-метилфенил)пропионовой кислоты (1,67 г, 7,58 ммоля) и гидрохлорид гидроксиламина (780 мг, 11,36 ммоля) в 1-метил-2-пирролидоне нагревали в микроволновом реакторе (300 Вт, при глубоком охлаждении в процессе облучения) при 80°С в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали водой и солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали 3-(4-циано-2-этил-6-метилфенил)пропионовую кислоту в виде твердого вещества бежевого цвета (1,55 г). ЖХ/МС: t_R 0,89 мин.

1-ммР (D₆-Дмсо): 8 12,25 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,35-2,30 (m, 5H), 1,14 (t, J 7,6 Гц, 3H).

g) трет-Бутоксид калия (2,71 г, 24,1 ммоля) осторожно растворяли в метаноле (25 мл). В полученный раствор добавляли гидрохлорид гидроксиламина (1,44 г, 20,7 ммоля) и раствор 3-(4-циано-2-этил-6-метилфенил)пропионовой кислоты (1,50 г, 6,90 ммоля) в метаноле (7,5 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч и растворитель выпаривали. Остаток растворяли в 2н. соляной кислоте и экстрагировали ЕА. В водную фазу добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до рН 5 и смесь трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали и сушили, при этом получали 3-[2-этил-4-(N-гидроксикарбамимидоил)-6-метилфенил]пропионовую кислоту в виде твердого вещества белого цвета (1,4 г). ЖХ/МС: t_R 0,60 мин, 251,17 [M+1]⁺.

Гидразид 4-бензилокси-3,5-диметилбензойной кислоты

N-NH₂

4-Бензилокси-3,5-диметилбензойную кислоту (5,37 г, 20,9 ммоля) растворяли в СНСІ₃ (75 мл), в раствор при КТ добавляли тионилхлорид (10 мл) и полученную смесь кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч. Затем смесь упаривали, при этом получали неочищенный хлорангидрид кислоты (5,62 г). Часть вышеуказанного хлорангидрида (2,75 г, 10 ммолей) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали до - 78°С. Затем в смесь добавляли 1 М раствор гидразина в ТГФ (25 мл) и нагревали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли эфиром (150 мл) и промывали 1 М соляной кислотой (75 мл, 5×50 мл). Объединенные водные экстракты промывали эфиром (50 мл), подщелачивали при добавлении 33% раствора КОН и экстрагировали ДХМ (5×50 мл). Экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали гидразид 4-бензилокси-3,5-диметилбензойной кислоты в виде твердого вещества белого цвета (1,29 г). ЖХ/МС: t_R 0,78 мин, 271,19 [М+1][†].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,30 (s, 6H), 3,86 (s ушир., 2H), 4,82 (s, 2H), 7,33-7,49 (m, 7H), 7,56 (s ушир., 1H).

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

5

10

25

30

35

40

45

- а) 3-Этил-4-гидрокси-5-метилбензальдегид получали из коммерческого препарата 2-этил-6-метилфенола по методике, описанной в литературе (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem., 41, 1846-1854 (1998), A.K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron, 55, 13265-13268 (1999), E. Meyer, A.C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis, 899-905 (2003)).
 - ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 9,83 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 5,30 (s ушир., 1H), 2,69 (q, J 7,6 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,28 (t, J 7,6 Γц, 3H).
 - b) В суспензию K₂CO₃ (21 г, 152 ммоля) в ацетоне (200 мл) добавляли 3этил-4-гидрокси-5-метилбензальдегид (5,0 г, 30,5 ммоля) и бромистый бензила (7,87 г, 45,7 ммоля), и суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем смесь фильтровали, фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/EA, 4:1), при этом получали 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензальдегид в виде бесцветного масла (5,04 г). ЖХ/МС: t_R 1,09 мин, 255,25 [M+1]⁺.
 - с) В раствор 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензальдегида (5,0 г, 19,7 ммоля) в ацетоне (200 мл) добавляли КМпО₄ (4,66 г, 29,5 ммоля), при этом наблюдалось слабое повышение температуры и темно-фиолетовый раствор приобретал темно-коричневую окраску. Смесь перемешивали при КТ в течение 90 мин и растворитель выпаривали. В остаток добавляли 10% раствор лимонной кислоты (200 мл) и солевой раствор (200 мл) и экстрагировали ДХМ (4×200 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/ЕА, 1:1), при этом получали 4-бензилокси-3-этил-

5-метилбензойную кислоту в виде твердого вещества белого цвета (3,70 г). XX/MC: $t_R = 0.98$ мин, 311.97 $[M+1+CH_3CN]^+$.

Пример 1

5

10

15

20

25

30

35

В раствор 1-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)этанона (1,52 г, 7,74 ммоля) и 3,5-диметил-4-гидроксибензальдегида (1,75 г, 11,6 ммоля) в этаноле (40 мл) добавляли 5н. раствор НС1 в изопропаноле (10 мл), при этом наблюдалось изменение окраски реакционной смеси от темно-красного до темно-коричневого цвета и образование осадка. Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч. Затем смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали насыщенным раствором NaHCO₃/1н. раствором NaOH (1:1, 3×50 мл). Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом обращенно-фазовой ЖХСД на силикагеле, при этом получали 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)пропенон в виде твердого вещества темного цвета (482 мг). ЖХ/МС: t_R 1,12 мин, 329,10 [М+1].

Пример 2

SOOH

40

45

50

3-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропенон получали в виде порошка желтого цвета из 1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)этанона аналогично тому, как описано в примере 1. ЖХ/МС: t_R 1,13 мин, 329,20 [M+1].

¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 7,52 (s, 1H), 7,51 (d, J 15,2 Гц, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,20 (d, J 15,8 Гц, 1H), 4,07 (s ушир., 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (d, J 7,0 Гц, 2H), 2,18 (s, 6H), 1,82 (гепт, J 7,0 1H), 0,88 (d, J 7,0 Гц, 6H).

-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропенон получали в виде порошка желтого цвета из 1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)этанона аналогично тому, как описано в примере 1. ЖХ/МС: t_R 1,16 мин, 357,27 [M+1].

Пример 4

1-(3,4-Диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропенон получали в виде твердого вещества желтого цвета из 1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)этанона аналогично тому, как описано в примере 1. ЖХ/МС: t_R 1,18 мин, 371,29 [M+1].

Пример 5

3-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропан-1-он получали в виде масла оранжевого цвета гидрированием 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропенона аналогично тому, как описано в примере 7. ЖХ/МС: t_R 1,11 мин, 331,3 [M+1].

-(4-Гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропан-1-он получали из 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропенона аналогично тому, как описано в примере 7. ЖХ/МС: t_R 1,16 мин, 359,39 [M+1].

Пример 7

В раствор 1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропенона (699 мг, 1,88 ммоля) в метаноле (15 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли 10% Pd/C (150 мг) и суспензию перемешивали в атмосфере водорода (3 бар) при КТ. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: градиент гептан/EA, от 5:1 до 3:1), при этом получали 1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропан-1-он в виде масла коричневого цвета (178 мг). ЖХ/МС: t_R 1,18 мин, 373,35 [М+1].

¹Н-ЯМР (CDCl₃): 8 7,08 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,77 (s ушир., 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 4H), 2,43 (d, J 7,0 Гц, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,96-1,80 (m, 2H), 0,94 (d, J 6,4 Гц, 6H), 0,91 (d, J 6,4 Гц, 6H).

5

10

В раствор 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3пропилтиофен-2-ил)пропан-1-она (108 мг, 0,301 ммоля) в изопропаноле (5 мл) 15 добавляли 3н. раствор NaOH (3 мл) и (S)-3-хлор-1,2-пропандиол (167 мг, 1,51 ммоля) и смесь перемещивали при 70°C в течение 4 ч. Затем через каждый час в смесь добавляли пять дополнительных порций (S)-3-хлор-1,2-пропандиола (5×97 мг, 0,878 ммоля) и перемешивали при 60°С в течение еще 16 ч. Смесь 20 разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали, Неочищенный продукт очищали методом препаративной ЖХВР, при этом получали 3-[4-((S)-2.3-25 дигидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2ил)пропан-1-он в виде практически бесцветной смолы (18 мг). ЖХ/МС: t_R 1,09 мин, 433,40 [М+1]. 30 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,08 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 4,11-4,03 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H),

3,14-3,06 (m, 2H), 2,94-2,82 (m, 4H), 2,60 (s ушир., 2H), 2,40 (d, J 7,0 Гц, 2H), 2,24 (8s, 6H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,00 (8t, J 7,0 Гц, 3H), 0,93 (d, J 6,4 Гц, 6H).

Пример 9

40

45

35

а) Смесь ацетилацетона (2,5 г, 25 ммолей), K_2CO_3 (3,45 г, 25 ммолей) и 3-бром-2-метилпропена (2,5 мл, 25 ммолей) в ацетоне (80 мл) перемешивали при 50°С в течение 3 сут. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали небольшим количеством ацетона и фильтрат упаривали, при этом получали 3-(2-метилаллил)пентан-2,4-дион в виде масла темного цвета (2,48 г), которое использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. ЖХ/МС: t_R 0,87 мин, 155,26 [M+1]⁺.

- b) Раствор 3-(2-метилаллил)пентан-2,4-диона (2,48 г, 16 ммолей) в ДХМ (10 мл) охлаждали до -78°C, в раствор медленно добавляли DIPEA (17 мл, 98 ммоля) и смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем в смесь медленно при температуре -65°C добавляли раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (3,18 мл, 19,3 ммоля) в ДХМ (15 мл). Полученный раствор красно-коричневого цвета перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч и реакцию останавливали при добавлении льда (50 г) и диэтилового эфира (200 мл). Фазы разделяли, органическую фазу промывали 1 М раствором КНЅО₄ и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Продукт очищали методом обращенно-фазовой ЖХСД (элюент: градиент H₂O/MeOH), при этом получали 2-ацетил-1,4-диметилпента-1,4-диениловый эфир трифторметанесульфоновой кислоты (1,16 г). ЖХ/МС: t_R 1,03 мин, 287,01 [М+1]⁺.
- с) Гидрид натрия (60% суспензия в петролейном эфире, 404 мг, 10 ммолей) промывали сухим пентаном (3×10 мл), добавляли сухой ТГФ (30 мл) и суспензию охлаждали до 0°С. Затем медленно добавляли раствор этилового эфира меркаптоуксусной кислоты (0,445 мл, 4 ммоля) в ТГФ (4 мл) и смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч. Затем в смесь медленно добавляли раствор 2-ацетил-1,4-диметилпента-1,4-диенилового эфира трифторметансульфоновой кислоты (1,16 г, 4 ммоля) в ТГФ (4 мл), смесь перемешивали при 0°С в течение 0,5 ч, а затем медленно нагревали до КТ в течение 15 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O (75 мл) и ДХМ (100 мл), водную фазу подщелачивали при добавлении 1 М раствора NаOH (50 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали методом

обращенно-фазовой ЖХСД (элюент: градиент $H_2O/MeOH$), при этом получали этиловый эфир 3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-карбоновой кислоты (450 мг). ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 239,05 $[M+1]^+$.

- d) В раствор этилового эфира 3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-карбоновой кислоты (978 мг, 4,1 ммоля) в этаноле (20 мл) добавляли 3 М раствор LiOH (10 мл) и смесь перемешивали при 60° С в течение 1 ч. Смесь распределяли между ДХМ (100 мл) и 1 М соляной кислотой (75 мл). Водную фазу вторично экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали, при этом получали 3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-карбоновую кислоту в виде порошка светложелтого цвета (653 мг). ЖХ/МС: t_R 0,94 мин, 252,04 [M+1+CH₃CN][†].

 ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 11,50 (ушир., s, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).
- е) В раствор 3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-карбоновой кислоты (475 мг, 2,26 ммоля) в диэтиловом эфире (15 мл) при КТ добавляли 1,6 М раствор метиллития в диэтиловом эфире (3,0 мл,) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем в раствор добавляли дополнительную порцию метиллития (0,45 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию останавливали при добавлении 1н. раствора NaH₂PO₄. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали 1н. раствором NaOH, сушили над Na₂SO₄ и упаривали, при этом получали 1-[3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-ил]этанон в виде масла желтого цвета (395 мг). ЖХ/МС: t_R 1,03 мин, 209,14 [M+1].
 - f) Раствор 1-[3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-ил]этанона (395 мг, 1,9 ммоля) и 4-гидрокси-3,5-диметилбензальдегида (427 мг, 2,84 ммоля) в этаноле (10 мл) и 5н. раствор HCl в изопропаноле (5 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч. Полученный раствор темного цвета разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и промывали смесью насыщенного раствора NaHCO₃ и 1 М раствора NaOH (1:1, 3×35 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Продукт очищали методом обращенно-фазовой ЖХСД (элюент: H₂O/MeOH), при этом получали 1-[3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-ил]-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенилпропенон в виде твердого вещества желтого цвета (661 мг). ЖХ/МС: t_R 1,13 мин, 341,15 [M+1].

г) В раствор 1-[3,5-диметил-4-(2-метилаллил)тиофен-2-ил]-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропенона (38,5 мг, 0,11 ммоля) в метаноле (5 мл) добавляли 10% Pd/C (10 мг) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) при КТ в течение 2 ч. Катализатор отделяли фильтрованием и фильтрат фракционировали методом ТСХ на силикагеле (элюент: EA/гептан), при этом получали 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-он в виде масла желтого цвета (18 мг). ЖХ/МС: t_R 1,14 мин, 345,12 $[M+1]^+$.

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 6,78 (s, 2H), 2,97 (t, J 7,4 Γц, 2H), 2,82 (t, J 7,4 Γц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,32-2,28 (m, 5H), 2,15 (s, 6H), 0,84 (d, J 6,4 Γц, 6H).

Пример 10

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

S O O O HO OH

 $3-[4-((S)-2,3-Дигидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-он получали из <math>3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-она аналогично тому, как описано в примере 8. ЖХ/МС: <math>t_R$ 1,06 мин, 419,22 [M+1].

Пример 11

S O-N O OH OH

рац-1-Амино-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси} пропан-2-ол получали при
взаимодействии 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты и 3-этил-4гидрокси-5-метилбензальдегида аналогично тому, как описано в примере 22.

ЖХ/МС: t_R 0,91 мин, 430,30 [M+1].

5

10

15

20

25

30

35

40

45

S O NH₂

В раствор 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропан-1-она (317 мг, 0,96 ммоля) в изопропаноле (10 мл) добавляли 3н. раствор NaOH (2,5 мл) и эпихлоргидрин (284 мг, 3,07 ммоля) и полученную смесь темно-красного цвета перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Органические экстракты промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 3-(3,5-диметил-4-оксиранилметоксифенил)-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропан-1-он в виде масла желтого цвета (339 мг).

Полученную смесь растворяли в 7н. растворе NH₃ в метаноле (7,5 мл) и перемешивали в автоклаве при 65°C в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток высушивали в высоком вакууме, при этом получали рац-3-[4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропан-1-он в виде масла оранжевого цвета (353 мг). ЖХ/МС: t_R 0,88 мин, 404,20 [M+1].

 1 H-ЯМР (CDCl₃): 8 7,06 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 3,98-3,90 (m 1H), 3,85-3,73 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (d, J 7,6 Γ ц, 2H), 2,25 (s, 6H), 1,83 (гепт, J 7,0 Γ ц, 1H), 0,92 (d, J 6,4 Γ ц, 6H).

Пример 13

рац-3-[4-(3-Амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропан-1-он получали из 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропан-1-она аналогично тому, как описано в примере 12. ЖХ/МС: t_R 0,92 мин, 432,39 [M+1].

Пример 14

10

5

15

20

рац-3-[4-(3-Амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)пропан-1-он получали из 1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропан-1-она аналогично тому, как описано в примере 12. ЖХ/МС: $t_{\rm R}$ 0,93 мин, 446,34 [M+1].

Пример 15

30

25

35

40

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3- $\{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]$ оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропил)ацетамид получали из рац-1-амино-3- $\{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]$ оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 1,02 мин, 474,31 [M+1].

Пример 16

45

рац-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из рац-1-амино-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси} пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 1,04 мин, 488,30 [M+1].

Пример 17

5

10

15

20

25

30

35

40

45

В раствор рац-3-[4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)пропан-1-она (353 мг, 0,876 ммоля) в ДХМ (10 мл) добавляли гликолевую кислоту (127 мг, 1,67 ммоля), DIPEA (521 мг, 4,03 ммоля) и ТВТU (439 мг, 1,37 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли ДХМ, дважды промывали водой и промывку трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: градиент EA/MeOH, от 0% до 100%), при этом получали рацемический 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид в виде твердого вещества бежевого цвета

 1 Н-ЯМР (D₆-ДМСО): 8 7,66 (t, J 5,9 Гц, 1H), 7,45 (8s, 1H), 6,86 (s, 2H), 5,63 (s ушир., 1H), 5,26 (s ушир., 1H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,22-3,12 (m 1H), ,310-3,04 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 2H), 2,40-2,37 (m, 5H), 2,15 (s, 6H), 1,76 (n, J 7,0 Гц, 1H), 0,85 (d, J 6,4 Гц, 6H).

(160 мг). ЖХ/МС: t_R 0,99 мин, 462,40 [M+1].

5

15

20

25

30

35

40

45

50

10

рац-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из рац-3-[4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3-этил-5-метилфенил]-1-(4-изобутил-3метилтиофен-2-ил)пропан-1-она аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 1,04 мин, 488,29 [M+1].

Пример 19

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси пропил) ацетамид получали из рац-3-[4-(3амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропан-1-она аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 490,40 [М+1].

Пример 20

HÓ

рац-N-(3-{4-[3-(3,4-Диизобутилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из рац-3-[4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)пропан-1-она аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 504,35 [M+1].

Пример 21

15

5

10

35

40

45

50

а) Раствор 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (1,78 г, 9,0 ммоля), DIPEA (3,78 г, 29,2 ммоля) и ТВТU (3,21 г, 10,0 ммоля) в ДМФА (20 мл) перемешивали при КТ в течение 15 мин. Затем в смесь добавляли 4,N-дигидрокси-3,5-диметилбензамидин (1,80 г, 10,0 ммоля) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Растворитель выпаривали и остаток переносили в ЕА (100 мл) и насыщенный раствор Na₂CO₃ (100 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали ЕА (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором Na₂CO₃ (50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Полученный остаток коричневого цвета суспендировали в СНСl₃ (50 мл) и отделяли фильтрованием.

Твердое вещество на фильтре промывали СНС1₃ (25 мл) и высушивали, при этом получали (4,N-дигидрокси-3,5-диметилбензамидин)эфир 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты в виде порошка бежевого цвета (2,34 г). ЖХ/МС: t_R 1,02 мин, 361,49 [M+1].

¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 8,66 (s ушир., 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,43 (s br, 2H), 2,42-2,39 (m, 5H), 2,18 (s, 6H), 1,80 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 0,88 (d, J 7,0 Гц, 6H).

b) (4,N-Дигидрокси-3,5-диметилбензамидин)эфир 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (1,85 г, 5,13 ммоля) суспендировали в сухом толуоле и смесь кипятили с обратным холодильником в аппарате Дина-Старка в течение 15 ч. Смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Продукт очищали

хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: градиент ЕА/гептан), при этом получали 4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенол в виде порошка светло-желтого цвета (668 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 7,79 (s, 2H), 7,17 (8s, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,47 (d, J 7,0 Гц, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,88 (гепт, J 7,0 Гц, 1H), 0,95 (d, J 7,0 Гц, 6H).

Пример 22

5

10

15

20

25

30

35

40

45

S N NH₂

- а) В раствор 4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенола (515 мг, 1,50 ммоля) в изопропаноле (20 мл) добавляли 3н. раствор NaOH (5 мл) и эпихлоргидрин (473 мг, 5,12 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Затем в смесь добавляли дополнительную порцию эпихлоргидрина (473 мг, 5,12 ммоля) и перемешивали в течение 24 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором Na₂CO₃ и экстрагировали ДХМ (4×75 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/EA, 4:1), при этом получали рац-3-(3,5-диметил-4-оксиранилметоксифенил)-5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол в виде порошка белого цвета (382 мг). ЖХ/МС: t_R 1,22 мин, 399,28 [M+1].
- b) Суспензию рац-3-(3,5-диметил-4-оксиранилметоксифенил)-5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазола (382 мг, 0,959 ммоля) в 7н. растворе NH₃ в МеОН (10 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивали при 60°С в течение 15 ч. Смесь разбавляли 1 М раствором NаОН (30 мл) и экстрагировали ДХМ (4×75 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, при этом получали рац-1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ол в виде твердого вещества светло-желтого цвета (419 мг). ЖХ/МС: t_R 0,90 мин, 416,42 [М+1].

S O-N O OH O OH O OH

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали из рац-1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 1,04 мин, 474,19 [M+1].

¹Н-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 7,71 (s, 2H), 7,68 (t ушир., J 6 Γ ц, 1H), 7,62 (s, 2H), 5,54 (t, J 5 Γ ц, 1H), 5,28 (d, J 5,3 Γ ц, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,81 (d, J 5 Γ ц, 2H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 1,85 (гепт, J 7,0 Γ ц, 1H), 0,90 (d, J 6,4 Γ ц, 6H).

Пример 24

35

40

45

50

5

10

15

20

25

30

В раствор Вос-саркозина (60 мг, 0,317 ммоля), DIPEA (38 мг, 0,292 ммоля) и ТВТU (85 мг, 0,265 ммоля) в ДХМ (5 мл) при перемешивании добавляли раствор рац-1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ола (100 мг, 0,241 ммоля) в ДХМ (1 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали насыщенный раствором Na₂CO₃ (2×20 мл). Органический экстракт сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в 4 М растворе НС1 в диоксане (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ (75 мл) и промывали 1н. раствором NaOH (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄),

фильтровали и упаривали. Продукт очищали методом препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/МеОН+7н. NH₃, 90%:10%), при этом получали рац-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)-2-метиламиноацетамид в виде порошка белого цвета (89 мг). ЖХ/МС: t_R 0,89 мин, 487,26 [M+1].

 1 Н-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 7,85 (t, J 6 Γ ц, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 5,27 (d br, J 5 Γ ц, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,24-3,14 (m, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,45 (d, J 6,4 Γ ц, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 1,83 (гепт, J 7,0 Γ ц, 1H), 0,88 (d, J 7,0 Γ ц, 6H).

Пример 25

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

рац-N-(2-Гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)-3-метиламинопропионамид получали из рац-1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 24. ЖХ/МС: t_R 0,90 мин, 501,36 [М+1].

Пример 26

5

10

15

20

35

40

45

50

S O-N O OH

2-Гидрокси-N-(3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали из 3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-1-ола по методике, описанной в примере 35. ЖХ/МС: t_R 1,14 мин, 458,26 [M+1].

Пример 28

N-N OH OH

а) 4-Аллилокси-3,5-диметилбензойную кислоту (Moffett, R.B. Seay, P.H., J. Med. Pharm. Chem., 2201-2212 (1960)) (620 мг, 3 ммоля), трет-бутилкарбазат (475

- мг, 3,6 ммоля) и NEt₃ (0,5 мл) растворяли в ДМФА (10 мл). В полученый раствор при 0°С добавляли ТВТИ (1,15 г, 3,6 ммоля) и смесь перемешивали при температуре от 0°С до КТ в течение 2 ч. Реакцию останавливали при добавлении эфира (200 мл) и промывали 1 М соляной кислотой (2×50 мл), 1 М раствором NaOH (2×50 мл) и солевым раствором (50 мл).Органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в диоксане (10 мл), добавляли 4 М раствор НСl в диоксане (4 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Затем смесь разбавляли сухим диэтиловым эфиром (10 мл), осадок отделяли фильтрованием, остаток на фильтре промывали сухим диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали в вакууме, при этом получали гидрохлорид гидразида 4-аллилокси-3,5-диметилбензойной кислоты в виде порошка белого цвета (487 мг). ЖХ/МС: t_R 0,69 мин, 221,21 [М+1]⁺.
- b) Раствор 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,5 ммоля), гидразид гидрохлорида 4-аллилокси-3,5-диметилбензойной кислоты

(192 мг, 0,75 ммоля) и NEt₃ (0,28 мл) в ДМФА (10 мл) охлаждали до 0°С, в раствор добавляли ТВТU (200 мг, 0,6 ммоля) и смесь перемешивали при температуре от 0°С до КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и промывали 1 М раствором NaOH (2×20 мл), 1 М соляной кислотой (2×20 мл) и солевым раствором (10 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, при этом получали N'-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбонил)гидразид 4-аллилокси-3,5-диметилбензойной кислоты (160 мг). ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 400,83 [М+1]⁺.

- с) Раствор N'-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбонил)гидразида 4-аллилокси-3,5-диметилбензойной кислоты (160 мг, 0,4 ммоля) и гидроксида (метоксикарбонилсульфамоил)триэтиламмония (350 мг, 1,27 ммоля) в сухом ТГФ (5 мл) нагревали в микроволновом реакторе при 110°С в течение 6 мин. Затем смесь выливали в диэтиловый эфир (10 мл) и промывали 1 М соляной кислотой (10 мл). Водную фазу вторично экстрагировали эфиром (10 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, при этом получали неочищенный 2-(4-аллилокси-3,5-диметилфенил)-5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол (181 мг). ЖХ/МС: t_R 1,23 мин, 383,35 [M+1]⁺.
- d) В раствор неочищенного 2-(4-аллилокси-3,5-диметилфенил)-5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазола (181 мг, 0,4 ммоля) в смеси ацетона и воды (15 мл:1,5 мл) добавляли N-метилморфолин-N-оксид (250 мг, 1,85 ммоля) и 2,5% раствор OsO₄ в трет-бутаноле (0,1 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 36 ч. Реакцию останавливали при добавлении диэтилового эфира (75 мл) и смесь промывали 1 М раствором NaOH (50 мл), 1 М соляной кислотой (30 мл) и солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Продукт очищали методом ТСХ на силикагеле (элюент: EA/гептан), при этом получали 3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-1,2-диол в виде порошка белого цвета (118 мг). ЖХ/МС: t_R 1,00 мин, 417,28 [М+1][†].

 ¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 7,70 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 4,96 (d, J 5,0 Гц, 1H), 4,63 (t, J 5,6 Гц, 1H), 3,68-3,89 (m, 3 H), 3,47 (t, J 5,6 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,85 (m, 1H), 0,90 (d, J 6,7 Гц, 6H).

5

10

 $3-\{4-[5-(3-)3тил-4-изобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-1,2-диол получали из 3-этил-4-изобутилтиофен-2-карбоновой кислоты аналогично тому, как описано в примере 28. ЖХ/МС: t_R 1,04 мин, 431,28 [M+1].

Пример 30

20

15

25

 $3-\{4-[5-(4-Изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-1,2-диол получали из 4-изобутил-3-пропилтиофен-2-карбоновой кислоты аналогично тому, как описано в примере $28.\ \mbox{ЖX/MC:}\ t_R$ $1,08\ \mbox{мин},\ 445,26\ \mbox{[M+1]}.$

30

Пример 31

35

40

45

 $3-\{4-[5-(3,4-Диизобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-1,2-диол получали из 3,4-диизобутилтиофен-2-карбоновой кислоты аналогично тому, как описано в примере 28. ЖХ/МС: t_R 1,09 мин, 459,23 [M+1].

5

 $3-\{4-[5-(3-9$ тил-4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-1,2-диол получали из 3-этил-4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты аналогично тому, как описано в примере 28. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 445,38 [M+1].

Пример 33

20

10

15

25

30

Пример 34

35

40

45

 $3-\{4-[5-(3-Изопропил-4-пропилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-1,2-диол получали из 3-изопропил-4-пропилтиофен-2-карбоновой кислоты аналогично тому, как описано в примере $28.\ \mbox{ЖX/MC}$: t_R $1,03\ \mbox{мин},\ 431,3\ \mbox{[M+1]}.$

5

10

15

20

25

N-N OH NH

В раствор 3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-1,2-диола (90 мг, 0,22 ммоля) в ТГФ (4 мл) добавляли NEt₃ (0,14 мл) и метансульфонилхлорид (0,02 мл, 0,26 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Затем в смесь добавляли 7 М раствор NH₃ в МеОН (4 мл) и смесь нагревали при 60°С в течение 15 ч. Смесь упаривали, добавляли 1 М раствор NaOH (3 мл) и экстрагировали EA (2×20 мл).

Органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, при этом

получали неочищенный 1-амино-3- $\{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-2-ол. ЖХ/МС: t_R 0,86 мин. 416.32 [M+1] $^+$.

Пример 36

S N N N OH NH

1-Амино-3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропан-2-ол получали из 3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропан-1,2-диола аналогично тому, как описано в примере 35. ЖХ/МС: t_R 0,87 мин, 430,31 [M+1].

45

40

S N N O NH

1-Амино-3- $\{4$ -[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\{$ пропан-2-ол получали из 3- $\{4$ -[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил[2,6-диметилфенокси $\{$ пропан-1,2-диола аналогично тому, как описано в примере $\{4\}$ ЖХ/МС: $\{4\}$

Пример 38

20

25

35

40

5

10

15

1-Амино-3-{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ол получали из 3-{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-1,2-диола аналогично тому, как описано в примере 35. ЖХ/МС: t_R 0,91 мин, 458,25 [М+1].

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,71 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,05-4,17 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,63 (dd, J 13,5, 4,4 Гц, 1H), 3,44 (dd, J 13,8, 7,3 Гц, 1H), 2,94 (d, J 7,3 Гц, 2H), 2,50 (d, J 7,3 Гц, 2H), 2,37 (s, 6H), 1,86-2,05 (m, 2H), 0,96 (m, 12H).

Пример 39

45

1-Амино-3- $\{4-[5-(4-изобутил-3-изопропилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-2-ол получали из 3- $\{4-[5-(4-изобутил-3-изопропилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-1,2-диола аналогично тому, как описано в примере 35. ЖХ/МС: t_R 0,89 мин, 444,34 [M+1].

Пример 40

5

10

15

20

25

30

35

40

45

N-N S OH OH OH

В раствор неочищенного 1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ола (0,22 ммоля) в ДМФА (1 мл) добавляли гликолевую кислоту (25 мг), DIPEA (0,1 мл) и ТВТИ (60 мг) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Затем смесь упаривали и продукт очищали методом ТСХ на силикагеле (элюент: ЕА), при этом получали 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид (1,8 мг). ЖХ/МС: t_R 0,97 мин, 474,26 [М+1]⁺.

Пример 41

S N-N O OH N OH

N-(3-{4-[5-(3-Этил-4-изобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из 1-амино-3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 40. ЖХ/МС: t_R 1,00 мин, 488,28 [M+1].

5

10

15

20

25

30

35

40

2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали из 1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 40. ЖХ/МС: t_R 1,03 мин, 502,26 [M+1].

Пример 43

S N-N O OH H

 $N-(3-\{4-[5-(3,4-Диизобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-$ диметилфенокси $\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из 1-амино- $3-\{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-$ диметилфенокси $\}$ пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 40. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 516,37 [M+1].

Пример 44

S N-N O OH H

2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-изопропилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали из 1-амино-3-{4-[5-(4-изобутил-3-изопропилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-2-ола аналогично тому, как описано в примере 40. ЖХ/МС: t_R 1,02 мин, 502,3 [M+1].

50

5

15

20

25

30

35

40

45

OH ÒΗ 10

а) В смесь 4-изобутил-5-метилтиофен-2-карбоновой кислоты (505 мг, 2,55 ммоля), 4-аллилокси-N-гидрокси-2-метоксибензамидина (611 мг, 2,75 ммоля) и DIPEA (377 мг, 2,92 ммоля) в ДМФА (10 мл) добавляли ТВТU (882 мг, 2,75 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 15 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (100 мл) и промывали 1н. раствором NaOH (2×30 мл), 1 М раствором KHSO₄ (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Органический экстракт сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Полученный маслообразный осадок желтого цвета растворяли в сухом толуоле (10 мл) и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 20 мин. Смесь выливали в диэтиловый эфир (100 мл) и промывали солевым раствором (75 мл). Органический экстракт сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, при этом получали 3-(4-аллилокси-2метоксифенил)-5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол в виде твердого вещества желтого цвета (609 мг). ЖХ/МС: t_R 1,19 мин, 385,23 [M+1].

b) В раствор 3-(4-аллилокси-2-метоксифенил)-5-(4-изобутил-5метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазола (609 мг, 1,59 ммоля) в ацетоне (15 мл) и воде (1,5 мл) добавляли NMO (750 мг, 5,55 ммоля) и OsO₄ (0,1 мл, 2,5% раствор в трет-бутаноле, 8 мкмолей) и смесь перемешивали при КТ в течение 48 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (100 мл, 2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ЕА), при этом получали рац-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси пропан-1,2-диол в виде твердого вещества светло-желтого цвета (480 мг). ЖХ/МС: t_R 0,99 мин, 419,19 [М+1].

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 7,96 (d, J 8,8 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,72-6,60 (m, 2H), 4,20-3,98 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,74-3,64 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 5H), 1,90 (гепт., J 7,0 Гц, 1H), 0,94 (d, J 6,4 Гц, 6H).

Пример 46

5

10

15

20

25

30

35

40

45

0,95 мин, 476,29 [М+1].

В раствор рац-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси} пропан-1,2-диола (400 мг, 0,956 ммоля) и DIPEA (257 мг, 1,99 ммоля) в ТГФ (40 мл) при -10°С добавляли раствор метансульфонилхлорида (125 мг, 1,095 ммоля) в ТГФ (10 мл), реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 15 ч. Затем в смесь добавляли дополнительную порцию метансульфонилхлорида (30 мг, 0,258 ммоля) в ТГФ (2 мл) и DIPEA (128 мг, 0,993 ммоля) и смесь перемешивали в течение 24 ч. Смесь упаривали, остаток растворяли в 7н. растворе NH₃ в MeOH (17 мл), полученный раствор перемешивали при 70°С в течение 5 ч и упаривали. Полученный остаток растворяли в ДМФА (15 мл) и гликолевой кислоте (110 мг, 1,45 ммоля), в раствор добавляли DIPEA (257 мг, 1,99 ммоля) и ТВТU (370 мг, 1,15 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч. Смесь упаривали и продукт очищали методом препаративной ТСХ (элюент: EA), при этом получали 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси} пропил)ацетамид в виде бесцветной пены (135 мг). ЖХ/МС: t_R

¹Н-ЯМР (D₆-ацетон): δ 7,92 (d, J 8,8 Γ ц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (s ушир., 1H), 6,77 (d, J 2,3 Γ ц, 1H), 6,71 (dd, J 2,3, 8,8 Γ ц, 1H), 4,74-4,67 (m, 2H), 4,15-4,07 (m, 3H), 3,99 (d, J 5,0 Γ ц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 2,52 (d, J 7,0 Γ ц, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,95 (гепт., J 7,0 Γ ц, 1H), 0,95 (d, J 6,4 Γ ц, 6H).

5

10

15

рац-3-{4-[5-(4-Изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси} пропан-1,2-диол получали при взаимодействии 4-изобутил-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты и 4-аллилокси-N-гидрокси-2-метоксибензамидина аналогично тому, как описано в примере 45. ЖХ/МС: t_R 1,00 мин, 419,20 [M+1].

Пример 48

25

20

30

35

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3- $\{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]$ оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси $\}$ пропил)ацетамид получали из рац-3- $\{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]$ оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси $\}$ пропан-1,2-диола аналогично тому, как описано в примере 46. ЖХ/МС: t_R 0,96 мин, 476,31 [M+1].

Пример 49

40

45

50

4-[5-(4-Изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6диметилфенол получали при взаимодействии 4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2карбоновой кислоты и 4,N-дигидрокси-3,5-диметилбензамидина аналогично тому, как описано в примере 21. ЖХ/МС: t_R 1,20 мин, 357,35 [M+1].

¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 8,91 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,44-2,40 (m, 5H), 2,23 (s, 6H), 1,81-1,72 (m, 1H), 0,89 (d, J 6,4 Гц, 6H).

Пример 50

5

10

15

S O-N O OH OH OH OH

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид получали из 4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенола аналогично тому, как описано в примерах 22 и 17. ЖХ/МС: t_R

1,05 мин, 488,09 [M+1].

1H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 7,70 (s, 2H), 7,68 (t ушир., J 4 Гц, 1H), 5,53 (t, J 5,9 Гц, 1H), 5,27 (d, J 5,3 Гц, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,81 (d, J 5,9 Гц, 2H), 3,80-3,68 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44-2,39 (m, 5H), 2,30 (s, 30)

Пример 51

S O-N OH

6H), 1,83-1,72 (m, 1H), 0,89 (d, J 7,0 Гц, 6H).

2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенол получали при взаимодействии 4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-карбоновой кислоты и 4,N-дигидрокси-3-этил-5-метилбензамидина аналогично тому, как описано в примере 21. ЖХ/МС: t_R 1,20 мин, 371,04 [M+1].

50

35

40

5

10

15

2,6-Диэтил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенол получали при взаимодействии 4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-карбоновой кислоты и 4,N-дигидрокси-3,5-диэтилбензамидина аналогично тому, как описано в примере 21. ЖХ/МС: t_R 1,24 мин, 385,28 [M+1].

Пример 53

20

25

30

рац-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из 4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2-этил-6-метилфенола аналогично тому, как описано в примерах 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 502,32 [M+1].

Пример 54

40

35

45

N-(3-{2,6-Диэтил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из 4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-

2,6-диэтилфенола аналогично тому, как описано в примерах 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 516,42 [M+1].

Пример 55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

S O-N O OH OH OH

рац-N-(3-{2,6-Диэтил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения A1 и 3,5-диэтил-4-N-дигидроксибензамидина аналогично тому, как описано в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,09 мин, 502,36 [M+1].

Пример 56

S O-N O OH O OH O OH OH O OH

рац-N-(3-{2-Хлор-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения А1 и 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина аналогично тому, как описано в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 494,44 [M+1].

Пример 57

рац-N-(3-{2-Хлор-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метоксифенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения A1 и 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-метоксибензамидина аналогично тому, как описано в примерах 21, 22 и 17. XX/MC: t_R 1,06 мин, 510,40 [M+1].

Пример 58

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

В раствор 3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил} пропионовой кислоты (42 мг, 100 мкмолей) и DIPEA (39 мг, 300 мкмолей) в ДХМ (2 мл) добавляли ТВТИ (32 мг, 100 мкмолей) и этаноламин (18 мг, 300 мкмолей) и смесь перемешивали при 0°С в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА, промывали 1н. раствором NаОН, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали и остаток высушивали в высоком вакууме, при этом получали 3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил}-N-(2-гидроксиэтил)пропионамид в виде твердого вещества бежевого цвета (39 мг). ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 456,47 [М+1].

Пример 59

В раствор промежуточного соединения А1 (291 мг, 1,47 ммоля) в ДХМ (10 мл) добавляли DIPEA (573 мг, 4,44 ммоля) и ТВТU (474 мг, 1,48 ммоля) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем в смесь добавляли гидразид 4-бензилокси-3,5-диметилбензойной кислоты (396 мг, 1,47 ммоля) и перемешивали при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, дважды промывали 1н. раствором NаOH, однократно 1н. соляной кислотой, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали, при этом получали N'-(4-

изобутил-5-метилтиофен-2-карбонил)гидразид 4-бензилокси-3,5- диметилбензойной кислоты в виде твердого вещества бежевого цвета (371 мг). XX/MC: t_R 1,07 мин, 451,40 [M+1].

Полученный продукт растворяли в ТГФ (5 мл), в раствор добавляли реагент Баржеса (305 мг, 1,28 ммоля) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 110°С в течение 5 мин. Смесь охлаждали до КТ, разбавляли диэтиловым эфиром и промывали солевым раствором. Органический экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, при этом получали 2-(4-бензилокси-3,5-диметилфенил)-5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол в виде масла оранжевого цвета (348 мг). ЖХ/МС: t_R 1,26 мин, 433,40 [M+1].

Полученный продукт растворяли в ТГФ/этаноле (1:1, 20 мл), в раствор добавляли суспензию 10% Pd/C (100 мг) в этаноле и смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 бар) при КТ в течение 3 ч. Катализатор отделяли фильтрованием и фильтрат упаривали, при этом получали 4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенол в виде твердого вещества серого цвета (274 мг). ЖХ/МС: t_R 1,12 мин, 343,25 [М+1].

Пример 60

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

рац-1-Амино-3- $\{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-2-ол получали из соединения, описанного в примере 59, аналогично тому, как описано в примере 22. ЖХ/МС: t_R 0,85 мин, 416,21 [M+1].

Пример 61

S O OH O OH

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали в виде твердого вещества бежевого цвета из соединения, описанного в примере 60, аналогично тому, как описано в примере 17. ЖХ/МС: t_R 0,97 мин, 474,32 [M+1].

Примеры 62-64

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Следующие соединения получали из промежуточного соединения С1 и 4бензилокси-3-этил-5-метилбензойной кислоты по методикам, описанным в примерах 59, 22 и 17, при использовании рацемического и энантиомерно чистого эпихлоргидрина.

Пример	эпихлоргидрин	Стереохимия	жх/мс	
		продукта	t _R [мин]	$[M+H]^+$
62	рацемический	Рацемический	1,00	488,47
63	(S)	(R)	1,00	488,42
64	(R)	(S)	1,00	488,45

Пример 62

¹³С-ЯМР (D₆-ДМСО): 8 13,87, 15,53, 16,77, 22,83, 22,90, 29,82, 37,16, 42,14, 62,09, 69,24, 75,96, 119,41, 120,07, 126,18, 127,88, 132,82, 133,24, 138,68, 139,74, 139,94, 158,80, 160,73, 163,72, 172,62.

Пример 65

N-(2-Гидроксиэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионамид получали при взаимодействии промежуточного соединения D2 и этаноламина аналогично тому, как описано в примере 58. ЖХ/МС: t_R 1,00 мин, 488,42 [M+1].

¹Н-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 0,88 (d, J 6,4 Γ ц, 6H), 1,87 (гепт., J 6,4 Γ ц, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,38 (s, 6H), 2,39-2,45 (m, 5H), 2,80-2,91 (m, 2H), 3,11 (q, J 5,9 Γ ц, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 4,65 (t, J 5,3 Γ ц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,90 (t, J 5,6 Γ ц, 1H).

Пример 66

10

15

20

25

30

35

40

45

50

N-(2-Гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионамид получали при взаимодействии промежуточного соединения D2 и 2-аминопропан-1,3-диола аналогично тому, как описано в примере 58. ЖХ/МС: t_R 0,96 мин, 472,25 [M+1].

Пример 67

Метиловый эфир (3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропиониламино) уксусной кислоты получали при взаимодействии промежуточного соединения D2 и метилового эфира глицина аналогично тому, как описано в примере 58. ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 470,41 [M+1].

Пример 68

Раствор метилового эфира (3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропиониламино)уксусной кислоты в ТГФ (1 мл), МеОН (1 мл) и 2н. раствора LiOH (0,25 мл) перемешивали

при КТ в течение 4 ч. Полученные осадок отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали в высоком вакууме, при этом получали (3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропиониламино) уксусную кислоту в виде порошка белого цвета (9 мг). ЖХ/МС: t_R 0,99 мин, 456,17 [M+1].

Пример 69

5

10

15

20

25

30

35

40

45

S N-N OH

N-(2-Гидроксиэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-3-метоксифенил} пропионамид получали при взаимодействии промежуточного соединения D3 и этаноламина аналогично тому, как описано в примере 58. ЖХ/МС: t_R 0,99 мин, 444,35 [М+1].

¹H-ЯМР (CDCl₃): 8 0,88 (d, J 6,7 Гц, 6H), 1,83 (гепт, J 6,7 Гц, 1H), 2,34-2,41 (m, 5H), 2,46 (t, J 7,6 Гц, 2H), 2,95 (t, J 7,3 Гц, 2H), 3,28-3,37 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 5,98 (t, J 5,3 Гц, 1H), 7,18-7,21 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H).

Пример 70

(S)-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид получали при взаимодействии соединения, описанного в примере 21, и (R)-эпихлоргидрина по методикам, описанным в примерах 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 474,10 [M+1].

5

10

15

30

35

40

45

50

S O N O O H

(R)-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали при взаимодействии соединения, описанного в примере 21 и (S)-эпихлоргидрина по методикам, описанным в примерах 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 474,37 [M+1].

Пример 72

20 O-N OH OH OH OH

(S)-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения АЗ и 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 488,16 [M+1].

Пример 73

(R)-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения АЗ и 3-этил-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 488,16 [M+1].

5 S O-N CI OH H

рац-N-(3-{2-Хлор-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения АЗ и 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 493,43 [M+1].

Пример 75

15

20

25

30

35

40

45

50

S O-N CI OH OH

рац-N-(3-{2-Хлор-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метоксифенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения АЗ и 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-метоксибензамидина по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,06 мин, 510,38 [M+1].

Пример 76

рац-N-(3-{2,6-Диэтил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения АЗ и 3,5-диэтил-4,N-

дигидроксибензамидина по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. XX/MC: t_R 1,07 мин, 503,25 [M+1].

Пример 77

5

10

15

20

25

30

35

40

45

SOH

4-[5-(4-Изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6- диметилфенол получали из промежуточного соединения А3 аналогично тому, как описано в примере 59. ЖХ/МС: t_R 1,12 мин, 343,21 [M+1].

¹H-ЯМР (CD₃OD): δ 0,97 (d, J 6,7 Гц, 6H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,30 (s, 6H), 2,52 (d, J 7,0 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,66 (s, 2H).

Пример 78

SOH

 $2-\{4-[5-(4-Изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ этанол получали из соединения, описанного в примере 77, по реакции алкилирования 2-бромэтанолом по методике, описанной в примере 12. ЖХ/МС: t_R 1,09 мин, 387,30 [M+1].

Пример 79

SOOTOOH

3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6- диметилфенокси} пропан-1-ол получали из соединения, описанного в примере

77, по реакции алкилирования 3-бромпропанолом, по методике, описанной в примере 12. ЖХ/МС: t_R 1,12 мин, 401,30 [M+1].

Пример 80

5

10

15

20

25

30

35

40

45

2-Гидрокси-N-(2-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} этил)ацетамид получали из соединения, описанного в примере 78, по методике, описанной в примере 35. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 444,30 [M+1].

Пример 81

S N-N OF

2-Гидрокси-N-(3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали из соединения, описанного примера 79, по методике, описанной в примере 35. ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 458,30 [M+1].

Пример 82

N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения С2 и 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензойной кислоты по методикам, описанным в примерах 59, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,00 мин, 488,45 [M+1].

Примеры 83-85

5

10

15

20

25

30

40

45

S N-N NHR

Следующие соединения получали из промежуточного соединения D4 аналогично тому, как описано в предыдущих примерах.

Пример	Аналогично	R	ЖХ/МС	
	примеру		t _R [мин]	$[M+H]^+$
83	66	-ОН	0,96	472,46
84	67		1,07	470,21
85	68	ОН	1,02	456,42

Пример 86

35 2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-

ил)[1,2,4]оксадиазол-5-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения Е1 и 3,5-диметил-4-

гидроксибензойной кислоты по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 474,26 [M+1].

¹H-ЯМР (D₆-ДМСО): δ 0,90 (d, J 6,7 Гц, 6H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,33 (s, 6H), 3,68-3,84 (m, 4H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 5,25-5,31 (m, 1H), 5,53 (t, J 5,6 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,68 (t, J 5,9 Гц), 7,83 (s, 2H) (некоторые сигналы соответствуют сигналам растворителя).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

S NH₂

рац-3-[4-(3-Амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-он получали из из соединения, описанного в примере 9, по методике, описанной в примере 22. ЖХ/МС: t_R 0,87 мин, 418,27 [M+1].

Пример 88

В раствор рац-3-[4-(3-амино-2-гидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-она (545 мг, 1,31 ммоля) в ДХМ (27 мл) добавляли DIPEA (270 мг, 2,09 ммоля) и смесь охлаждали до 0°С. Затем в смесь добавляли метансульфонилхлорид (180 мг, 1,51 ммоля) и перемешивали при 0°С в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ТСХ (элюент: ДХМ/МеОН, 96%:4%), при этом получали N-(2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси} пропил)метансульфонамид в виде масла желтого цвета (545 мг). ЖХ/МС: t_R 1,06 мин, 496,24 [М+1].

Пример 89

SOH

В раствор промежуточного соединения В5 (300 мг, 1,27 ммоля) в МеОН (11 мл) добавляли NaOH (2,03 г, 50,7 ммоля) и 4-гидрокси-2-метоксибензальдегид и

смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч, а затем при КТ в течение 16 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром, добавляли 25% соляную кислоту и насыщенный раствор NaHCO₃ до рН 7. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: гептан/EA, 7:3), при этом получали 3-(4-гидрокси-2-метоксифенил)-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропенон в виде твердого вещества желтого цвета (270 мг). ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 345,18 [М+1].

Полученную смесь гидрировали, как описано в примере 7, при этом получали 3-(4-гидрокси-2-метоксифенил)-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-он в виде масла оранжевого цвета (203 мг). ЖХ/МС: t_R 1,07 мин, 347,19 [M+1].

Примеры 90-99

Следующие соединения получали аналогично тому, как описано в предыдущих примерах.

Пример	Исходный материал	Аналогично примерам	Фенил	R	1	\(/МС [М+Н] ⁺ [мин]
90	Промежуточное соединение В5, 3-этил-4- гидрокси-5- этилбензальдегид	1, 7		Н	1,15	359,26
91	Промежуточное соединение В5, 3,5-диэтил-4-гидроксибензальдегид	1, 7		Н	1,17	373,28

5	Пример	Исходный материал	Аналогично примерам	Фенил	R	t _R	Z/MC [M+H] ⁺ [мин]
	92	Соединение/пример 90	8		OH OH	1,08	433,40
15	93	Соединение/пример 91	8		ОН	1,11	447,49
20	94	Соединение/пример 9	22, 17		OH H	1,02	476,45
25	95	Соединение/пример 90	22, 17		OH H	1,02	490,29
30	96	Соединение/пример 91	22, 17		OH H	1,04	504,28
	97	Соединение/пример 89	22, 17		OH H	0,99	478,46
35	98	Соединение/пример 90	22, 88		OH H	1,10	510,42
40	99	Соединение/пример 91	22, 88		OH H	1,12	524,45

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 0,90 (d, J 6,4 Гц, 6H), 1,20 (t, J 7,3 Гц, 3H), 1,77 (гепт, J 6,4 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,35 (d, J 6,4 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,61 (q, J 7,6

50

 Γ_{U} , 2H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,68-3,84 (m, 4H), 4,09-4,15 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,05 (t, J 5,0 Γ_{U} , 1H).

Пример 100

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

S O-N OH H

рац-N-(3-{2-Хлор-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали при взаимодействии промежуточного соединения А9 и 3-хлор-4,N-дигидрокси-5-метилбензамидина по методикам, описанным в примерах 21, 22 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,10 мин, 508,42 [M+1].

Пример 101

 $3-\{4-[5-(4-Изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропан-1,2-диол получали из промежуточного соединения СЗ аналогично тому, как описано в примере 28. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 431,39 [M+1].

Пример 102

рац-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3- $\{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропил)ацетамид получали из соединения, описанного примере 101, по методикам, описанным в примерах 35 и 17. ЖХ/МС: t_R 0,98 мин, 488,21 [M+1].

5

10

15

(S)-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали хиральным разделением продукта, описанного в примере 102, методом ЖХВР на хиральной неподвижной фазе (Chiralpack AD). ЖХ/МС: t_R 0,98 мин, 488,43 [M+1].

Пример 104

20

25

30

35

(R)-2-Гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропил)ацетамид получали хиральным разделением продукта, описанного в примере 102, методом ЖХВР на хиральной неподвижной фазе (Chiralpack AD). ЖХ/МС: t_R 0,98 мин, 488,46 [M+1].

Пример 105

40

45

2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенол получали при взаимодействии промежуточного соединения С3 и 4-бензилокси-3-этил-5-метилбензойной кислоты аналогично тому, как описано в примере 59. ЖХ/МС: $t_{\rm R}$ 1,17 мин, 371,10 [M+1].

5

10

15

(R)-3- $\{2$ -Этил-4- $\{5$ - $\{4$ -изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил $\}$ [1,3,4]оксадиазол-2-ил $\}$ -6-метилфенокси $\}$ пропан-1,2-диол получали из соединения, описанного в примере 105, аналогично тому, как описано в примере 8. ЖХ/МС: t_R 1,06 мин, 445,40 [M+1].

<u>Пример 107</u>

Пример 108

20

25

30

рац-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из соединения, описанного в примере 105, по методикам, описанным в примерах 35 и 17. ЖХ/МС: t_R 1,03 мин, 502,50 [M+1].

_

35

40

45

50

(R)-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из соединения, описанного в примере 105, по методикам, описанным в примерах 35 и 17, при использовании (S)-эпихлоргидрина. ЖХ/МС: t_R 1,01 мин, 502,42 [M+1].

5

10

15

(S)-N-(3-{2-Этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид получали из соединения, описаного в примере 105, аналогично методикам, описанным в примерах 35 и 17, при использовании (S)-эпихлоргидрина. ЖХ/МС: t_R 1,01 мин, 502,41 [M+1].

Пример 110

20

25

30

35

N-(2-Гидроксиэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионамид получали из промежуточного соединения D5 аналогично тому, как описано в примере 58. ЖХ/МС: t_R 1,03 мин, 456,23 [M+1].

Пример 111

40

45

50

N-(2-Гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил} пропионамид получали из промежуточного соединения D5, аналогично тому, как описано в примере 58, при использовании 2-аминопропан-1,3-диола. ЖХ/МС: t_R 0,97 мин, 486,27 [M+1].

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

 $(3-\{4-[5-(4-Изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил $\}$ пропиониламино) уксусную кислоту получали из промежуточного соединения D5 по методикам, описанным в примерах 67 и 68. ЖХ/МС: t_R 1,05 мин, 470,49 [M+1].

¹Н-ЯМР (D₆-ДМСО, 100°С): δ 0,86 (d, J 6,7 Γ ц, 6H), 1,76 (гепт, J 6,7 Γ ц, 1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,38-2,42 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 7,59 (s, 2H).

Пример 113

Анализ связывания ГТФүS для определения значений EC₅₀

Определение связывания ГТФуЅ проводили в 96-луночных планшетах для микротитрования (фирма Nunc, кат. № 442587) в конечном объеме реакционной смеси 200 мкл. Для анализа использовали мембранную фракцию клеток СНО, экспрессирующих рекомбинантный рецептор S1P1 человека. Для анализа использовали буферный раствор следующего состава: 20 мМ Hepes (фирма Fluka, кат. № 54461), 100 мМ NaCl (фирма Fluka, кат. № 71378), 5 мМ MgCl₂ (фирма Fluka, кат. № 63064), 0,1% БСА (фирма Calbiochem, кат. № 126609), 1 мкМ ГДФ (фирма Sigma, кат. № G-7127), 2,5% ДМСО (фирма Fluka, кат. № 41644), 50 пМ ³⁵S-ГТФуS (фирма Amersham Biosciences, кат. № SJ1320), pH 7,4. Анализируемые соединения растворяли, разбавляли 100% ДМСО и предварительно инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин в 150 мкл указанного выше буферного раствора в отсутствие ³⁵S-ГТФ_γS. Затем добавляли 50 мкл раствора 35 S-ГТФ γ S и смесь инкубировали в течение 1 ч при КТ. Реакционную смесь переносили в лунки планшета Multiscreen (фирма Millipore, MAHFC1H60) с использованием сборщика клеток фирмы Packard Biosciences. Планшеты промывали ледяным буферным раствором для промывки (10 мМ Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 70%/30%), высушивали, плотно закрывали дно, добавляли 25 мкл сцинтилятора MicroScint20 (фирма Packard Biosciences, кат № 6013621) и плотно закрывали сверху. Связанный с мембранной фракцией ³⁵S-ΓΤΦγS измеряли на счетчике TopCount (фирма Packard Biosciences).

Величина EC₅₀ означает концентрацию агониста, при которой наблюдается 50% специфическое связывание ³⁵S- ГТФүS по сравнению с максимальным связыванием. Специфическое связывание рассчитывали при вычитании величины неспецифического связывания из величины максимального связывания. Максимальное связывание определяли по количеству импульсов в минуту, измеренных в лунках планшета Multiscreen в присутствии 10 мкМ S1P. Неспецифическое связывание определяли как связывание в отсутствие агониста в растворе для анализа связывания.

В таблице 1 приведено значение EC_{50} для соединения по настоящему изобретению. Значение EC_{50} определяли как описано выше.

Таблица 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединение, описанное в примере №	EC ₅₀ [nM]
3	5,8
7	8,4
8	7,5
16	5,5
50	2,1
58	7,5
70	1,1
109	0,4

Пример 114 Оценка эффективности in vivo

Эффективность соединений формулы (I) оценивали по количеству циркулирующих лимфоцитов после перорального введения соединения формулы (I) в количестве 3-30 мг/кг самцам крыс линии Wistar с нормальным кровяным давлением. Животных выдерживали в условиях с контролируемым климатом в световом цикле 12 ч свет/темнота и обеспечивали им свободный доступ к нормальному корму для крыс и питьевой воде. Кровь отбирали до введения лекарственного средства и через 3, 6 и 24 ч после введения. Цельную кровь анализировали (гематологические параметры) в системе Advia Hematology (фирма Bayer Diagnostics, Цюрих, Швейцария).

Все данные представлены в виде средней величины ± СО (стандартное отклонение). Статистический анализ проводили дисперсионным методом (ANOVA) с использованием программы Statistica (фирма StatSoft) и критериев Стьюдента-Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений. Нулевую гипотезу отвергали при значении p<0,05.

В качестве примера в таблице 2 приведено количество лимфоцитов через 6 ч после перорального введения 10 мг/кг соединений по настоящему изобретению самцам крыс линии Wistar с нормальным кровяным давлением по сравнению с группой животных, которым вводили только носитель.

Таблица 2

5

10

15

20

25

35

40

45

Соединение,	Количество лимфоцитов		
описанное в примере			
N₂			
23	-73 ±2		
46	-77±3		
50	-93±1		
64	-66±1		

Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, включающей производные тиофена формулы (I),

$$R^4$$
 R^5 R^6 R^2 R^3 R^7

формула (I)

где A означает *-CO-CH=CH-, *-CO-CH₂CH₂-,

$$N-N$$
 $N-N$
 $N-N$
 $N-N$
 $N-N$
 $N-N$
 $N-N$
 $N-N$

где знак * указывает место присоединения к тиофену в формуле (I),

 R^{1} означает водород или метил,

 R^2 означает н-пропил или изобутил,

 ${\hbox{\bf R}}^3$ означает водород, метил, этил, н-пропил, изопропил или изобутил,

R⁴ означает водород или метокси,

 ${
m R}^5$ означает водород, ${
m C}_1{
m -}{
m C}_4$ алкил, ${
m C}_1{
m -}{
m C}_4$ алкокси или галоген,

 ${
m R}^6$ означает -(CH $_2$) $_k$ -(CH ${
m R}^{65}$) $_p$ -CH ${
m R}^{66}$ -CON ${
m R}^{61}{
m R}^{62}$, гидрокси, гидрокси(С $_2$ -

 C_4)алкокси, ди(гидрокси(C_1 - C_4)алкил)(C_1 - C_4)алкокси, 2,3-дигидроксипропокси, -

⁵⁰ OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴ или -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³,

 ${\sf R}^{61}$ означает водород, 2-гидрокси
этил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил,

карбоксиметил или С₁-С₄алкилкарбоксиметил,

 R^{62} означает водород,

 R^{63} означает метил или этил,

R⁶⁴ означает гидроксиметил, метиламинометил или 2-метиламиноэтил,

 R^{65} означает водород,

R⁶⁶ означает водород,

т равно целому числу 1 или 2,

 $_{10}$ k равно 0,

р равно 1,

 ${\ R}^7$ означает водород, ${\ C}_1\text{-}{\ C}_4$ алкил или галоген, и его соли.

- 2. Соединение по п.1, где R^6 означает - $(CH_2)_k$ - $(CHR^{65})_p$ - CHR^{66} - $CONR^{61}R^{62}$, гидрокси, гидрокси $(C_2$ - $C_4)$ алкокси, ди(гидрокси $(C_1$ - $C_4)$ алкил $)(C_1$ - $C_4)$ алкокси, OCH_2 - $(CH_2)_m$ - $NHCOR^{64}$, - OCH_2 -CH(OH)- CH_2 - $NR^{61}R^{62}$, - OCH_2 -CH(OH)- CH_2 - $NHSO_2R^{63}$.
 - 3. Соединение по п.1 или 2, где А означает *-СО-СН₂-СН₂-,

где знак * указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I).

- 4. Соединение по п.1 или 2, где A означает *-CO-CH₂-CH₂-, где знак * указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I).
 - 5. Соединение по п.1 или 2, где А означает

где звездочка указывает место присоединения к группе тиофена в формуле (I).

6. Соединение по п.1 или 2, где А означает

- 7. Соединение по п.1 или 2, где R^1 означает водород.
- 8. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^1 означает метил.
- 9. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^2 означает изобутил.
 - 10. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^3 означает метил, этил, н-пропил или изобутил.
 - 11. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^3 означает метил.
- 12. Соединение по п.1 или 2, где R^4 означает метокси, а R^5 и R^7 означают водород, или где R^4 означает водород, R^5 означает метил, этил или метокси, а R^7 означает метил, этил или галоген.
 - 13. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^4 означает метокси, а \mathbb{R}^5 и \mathbb{R}^7 означают водород.
 - 14. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^4 означает водород, а \mathbb{R}^5 и \mathbb{R}^7 означают метил.
 - 15. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^4 означает водород, а \mathbb{R}^5 и \mathbb{R}^7 означают этил.
 - 16. Соединение по п.1 или 2, где ${\bf R}^4$ означает водород, ${\bf R}^5$ означает метил, а ${\bf R}^7$ означает этил.
 - 17. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^4 означает водород, \mathbb{R}^5 означает метокси, а \mathbb{R}^7

означает хлор.

10

20

35

- 18. Соединение по п.1 или 2, где \mathbb{R}^4 означает водород, \mathbb{R}^5 означает метил, а \mathbb{R}^7 означает хлор.
 - 19. Соединение по п.1 или 2, где R^6 означает -(CH₂)_k-(CHR⁶⁵)_p-CHR⁶⁶-CONR⁶¹R⁶².
 - 20. Соединение по п.1 или 2, где R^6 означает -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴.
- 21. Соединение по п.1 или 2, где R^6 означает -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, где R^{64} означает гидроксиметил.
 - 22. Соединение по п.1, где ${\bf R}^6$ 2,3-дигидроксипропокси.
 - 23. Соединение по п.1, где
 - R^5 означает водород, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 алкокси,
 - R^6 означает гидрокси, гидрокси $(C_2$ - $C_4)$ алкокси, 2,3-дигидроксипропокси, -
- OCH₂-(CH₂)_m-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NR⁶¹R⁶², -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCOR⁶⁴, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHSO₂R⁶³ или -CH₂-CH₂-CONHR',
 - где R' означает 2-гидроксиэтил, 2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил, гидроксикарбонилметил или метоксикарбонилметил,
 - R⁶¹ означает водород, а
 - R^{63} означает метил.
 - 24. Соединение по п.1 или 2, где R^2 означает изобутил, R^3 означает водород или метил, R^4 означает водород, R^5 и R^7 означают C_1 - C_4 алкил, R^6 означает -

метын, к означает водород, к и к означают С₁-С₄ынкын, к означает
$$^{\circ}$$
 или $^{\circ}$ ОСН $_2$ -СН(ОН)-СН $_2$ -NHCOR 64 , а А означает $^{\circ}$, * , * или $^{\circ}$ N $^{\circ}$ N $^{\circ}$ N $^{\circ}$ N $^{\circ}$ Р

где звездочки указывают место присоединения к группе тиофена в формуле (I).

- 25. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей
- 3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-1-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)пропенон,
- 1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)пропенон,
- 1-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-(4-гидрокси-3,5-диметилфенил)-пропан-1-он,
- 3-[4-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил~3-пропилтиофен-2-ил)пропан-1-он,
- 3-[4-((S)-2,3-дигидроксипропокси)-3,5-диметилфенил]-1-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)пропан-1-он,
 - 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- N-(3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-5 метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - $N-[-(3-\{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- N-(3-{4-[3-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3- $\{4$ -[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропил)ацетамид,

- N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)-2-метиламиноацетамид,
- 2-гидрокси-N-(3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-2,6диметилфенокси)}пропил)ацетамид,
- 3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметил-фенокси}-пропан-1,2-диол,
- 3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6диметилфенокси}-пропан-1,2-диол,
- 3-{4-[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6диметилфенокси}пропан-1,2-диол,
 - 3-{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси} пропан-1,2-диол,
- 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4] оксадиазол-2-ил]-2,6,-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
 - N-(3-{4-[5-(3-этил-4-изобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-пропилтиофен-2-ил)-[1,3,4] оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
 - $N-(3-\{4-[5-(3,4-диизобутилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,$
 - 3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси}пропан-1,2-диол,
 - 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-3-метоксифенокси}пропил)ацетамид и
 - 2-гидрокси-N-(2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
 - и соли указанных соединений.

25

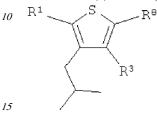
- 26. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей
- $N-((S)-3-\{2,6-диэтил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]$ фенокси $\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- $N-((S)-3-\{2-xлор-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\{-2-гидроксипропил\}-2-гидроксиацетамид,$
 - $N-((R)-3-\{2-хлор-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\}-2$ -гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- $3-\{2-$ этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенил $\}-$ N-(2-гидроксиэтил)пропионамид,
- 2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4] оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- 2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4] оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - N-((S)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]-оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- N-(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-3-{4-[5-(4-изобутил-5-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенил}пропионамид,
 - 2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,

- 2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-3-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- $N-((S)-3-\{2-9$ тил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси $\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- $N-((S)-3-\{2-xлор-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,$
- $N-((R)-3-{2-хлор-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,$
 - $N-((S)-3-\{2,6-диэтил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]$ фенокси $\}-2$ -гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- N-((R)-3-{2,6-диэтил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил] фенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - N-((S)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
- N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6- метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - 2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-5-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
 - 2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3-метилтиофен-2-ил)-[1,2,4] оксадиазол-5-ил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- 2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
 - 2-гидрокси-N-((R)-2-гидрокси-3-{4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-2,6-диметилфенокси}пропил)ацетамид,
- N-((S)-3-{2-этил-4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - $N-((R)-3-\{2-этил-4-[3-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-3-оксопропил]-6-метилфенокси<math>\}-2-гидроксипропил)-2-гидроксипропил,$
 - $N-((S)-3-\{2-xлор-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - $N-((R)-3-\{2-xлор-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ил]-6-метилфенокси<math>\}$ -2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,
 - 2-гидрокси-N-((S)-2-гидрокси-3- $\{4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]$ оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропил)ацетамид,
 - 2-гидрокси-N((R)-2-гидрокси-3- $\{4$ -[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4] оксадиазол-2-ил]-2,6-диметилфенокси $\}$ пропил)ацетамид,
 - N-((R)-3-{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид и
- $N-((S)-3-\{2-этил-4-[5-(4-изобутил-3,5-диметилтиофен-2-ил)-[1,3,4]оксадиазол-2-ил]-6-метилфенокси}-2-гидроксипропил)-2-гидроксиацетамид,$
 - и соли указанных соединений.

- 27. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активированной иммунной системой, включающая соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.
 - 28. Соединение по любому из пп.1, 2, 22, 23, 25 и 26 или его фармацевтически

приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п.27, используемые для профилактики или лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активированной иммунной системой.

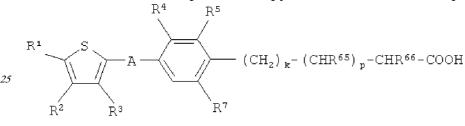
- 29. Применение соединения по любому из пп.1-26, или его фармацевтически приемлемой соли, для получения фармацевтической композиции, предназначенной для профилактики или лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активированной иммунной системой.
 - 30. Соединение, выбранное из группы, включающей тиофены формулы (II)



формула (II)

где R^1 и R^3 имеют значения, указанные в п.1, а R^8 означает -COOH, -COOCH $_3$, -COOCH $_2$ CH $_3$ или -CN, и их соли.

31. Соединение, выбранное из группы, включающей тиофены формулы (III)



формула (III)

 $_{30}$ где A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶⁵, R⁶⁶, R⁷, k и р имеют значения, указанные в п.1, и их соли.

35

20

40

45