



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2454255 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.03.31
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.11.06
(86)	Europeisk søknadsnr	10742897.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.07.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.23
(30)	Prioritet	2009.07.16, WO, PCT/IB09/053089
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbstrasse 16, 4123 Allschwil, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	BOLLI, Martin, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits LESCOP, Cyrille, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits MATHYS, Boris, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits MORRISON, Keith, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits MUELLER, Claus, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits NAYLER, Oliver, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits STEINER, Beat, c/o Actelion Pharmaceuticals LtdGewerbstrasse 16, CH-4123 Allschwil, CH-Sveits
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	PYRIDIN-4-YL DERIVATER SOM S1P1/EDG1-AGONISTER
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2008/029371 BUZARD D J ET AL: "Recent progress in the development of selective S1P1 receptor agonists for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, vol. 18, no. 10, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 1141-1159, XP002525321 INFORMA HEALTHCARE, GB ISSN: 1354-3776 DOI: 10.1517/13543776.18.10.1141 SCHÜRER ET AL: "Ligand-Binding Pocket Shape Differences between Sphingosine 1-Phosphate (S1P) Receptors S1P1 and S1P3 Determine Efficiency of Chemical Probe Identification by Ultrahigh-Throughput Screening" ACS CHEMICAL BIOLOGY, vol. 3, no. 8, 1 July 2008 (2008-07-01), pages 486-498, XP002602034

Tittel: PYRIDIN-4-YL DERIVATER SOM S1P1/EDG1-AGONISTER**Beskrivelse****Oppfinnelsens område**

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører S1P1/EDG1-reseptoragonister med formel (I) og deres anvendelse som aktive ingredienser i fremstillingen av farmasøytiske sammensetninger. Oppfinnelsen vedrører også beslektede aspekter inklusive fremgangsmåter for fremstillingen av forbindelsene, farmasøytiske sammen-

10 setninger inneholdende en forbindelse med formel (I) og deres anvendelse som forbindelser som forbedrer vaskulær funksjon og som immunmodulerende midler, enten alene eller kombinert med andre aktive forbindelser eller terapier.

Oppfinnelsens bakgrunn

- Menneskets immunsystem er utformet for å forsvare kroppen mot fremmede
- 15 mikroorganismer og substanser som forårsaker infeksjon eller sykdom.
- Komplekse reguleringsmekanismer sikrer at immunreaksjonen rettes mot den inntrengende substansen eller organismen, og ikke mot verten. I noen tilfeller reguleres ikke disse kontrollmekanismene og autoimmune reaksjoner kan utvikles. En konsekvens av den ukontrollerte inflammatoriske reaksjonen er
- 20 alvorlig organ-, celle-, vevs- eller leddskade. Med nåværende behandling undertrykkes vanligvis hele immunsystemet og kroppens evne til å reagere på infeksjoner blir også alvorlig svekket. Vanlige legemidler i denne klassen inkluderer azatioprin, klorambucil, cyklofosamid, cyklosporin eller metotreksat. Kortikosteroider som reduserer inflammasjon og undertrykker immunreaksjonen
- 25 kan forårsake bivirkninger ved langtidsbehandling. Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) kan redusere smerte og inflammasjon, men foreviser betydelige bivirkninger. Alternative behandlinger omfatter midler som aktiverer eller blokkerer cytokinsignalisering.
- 30 Oralt aktive forbindelser med immunmodulerende egenskaper, som ikke svekker immunreaksjoner og har reduserte bivirkninger, ville innebære en betydelig

forbedring av nåværende behandlinger av ukontrollerte inflammatoriske sykdommer.

I organtransplantasjonsfeltet må vertens immunreaksjon dempes for å forhindre
5 organavstøtning. Mottakere av organtransplantater kan oppleve noe avstøtning selv om de tar immunsuppressive legemidler. Avstøtning forekommer som oftest de første ukene etter transplantasjon, men avstøtningsepisoder kan også finne sted måneder, eller til og med år, etter transplantasjon. Kombinasjoner av inntil tre eller fire medikamenter anvendes vanligvis for å gi maksimal beskyttelse mot
10 avstøtning, samtidig som bivirkninger minimaliseres. Nåværende standardlegemidler for å behandle avstøtning av transplanterte organer interfererer med avgrensede, intra-cellulære baner i aktiveringen av T-type eller B-type hvite blodceller. Eksempler på slike legemidler er cyklosporin, daclizumab, basiliximab, everolimus eller FK506, som interfererer med cytokinfrigjøring eller
15 -signalisering, azatioprin eller leflunomid, som inhiberer nukleotidsynteser, eller 15-deoksypergualin, en inhibitor av leukocyttendifferensiering.

De gunstige virkningene av brede, immunsuppressive terapier er forbundet med deres virkninger, men den generaliserte immunsuppresjon disse legemidlene
20 frembringer svekker immunsystemets forsvar mot infeksjon og sykdommer. Videre anvendes ofte standard immunsuppressive legemidler ved høye doseringer og kan forårsake eller akselerere organskade.

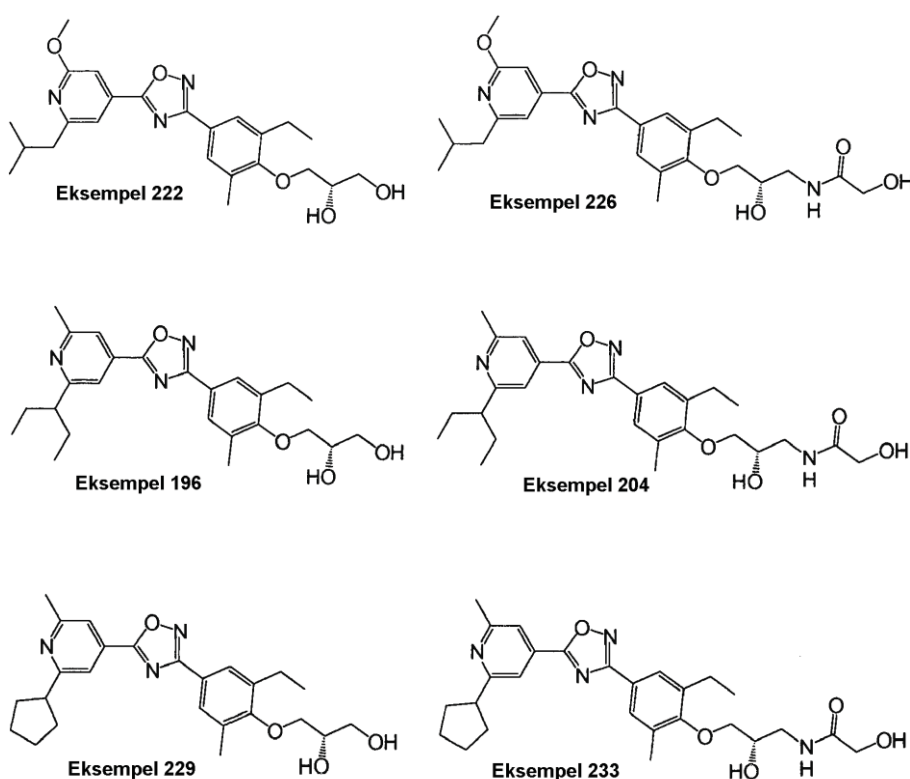
Beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer nye forbindelser med formel (I) som
25 er agonister for den G proteinkoblede reseptoren S1P1/EDG1, og har en kraftig og langvarig immunmodulerende virkning som oppnås ved å redusere antallet sirkulerende og infiltrerende T- og B-lymfocytter, uten å påvirke deres modning, minne eller ekspansjon. Reduksjonen av sirkulerende T-/B-lymfocytter, som et resultat av S1P1/EDG1-agonisme, muligens i kombinasjon med den observerte
30 forbedringen av funksjonen til endotelcellelaget forbundet med S1P1/EDG1-aktivering, gjør slike forbindelser nyttige for å behandle ukontrollerte inflammatoriske sykdommer og for å forbedre vaskulær funksjonalitet. Dokument fra kjent teknikk WO 2008/029371 beskriver forbindelser som fungerer som

S1P1/EDG1-reseptoragonister og viser en immunmodulerende effekt som beskrevet ovenfor. Det er uventet blitt funnet at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen har et redusert potensial for å innsnevre luftveisvev/-kar sammenlignet med forbindelser i dokumentet fra kjent teknikk WO

- 5 2008/029371. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppviser derfor overlegenhet med hensyn til deres sikkerhetsprofil, f.eks. en lavere risiko for bronkokonstriksjon.

Eksempler fra WO 2008/029371, hvilke anses som nærmeste analoger innen
10 kjent teknikk, er vist i figur 1.



Figur 1: Struktur i eksempler fra dokument fra kjent teknikk WO 2008/029371, hvilke anses som nærmeste analoger til forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

20

Dataene vedrørende innsnevringen av trakearinger hos rotte samlet i tabell 1 illustrerer overlegenheten ved forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen sammenlignet med forbindelsene ifølge dokument fra kjent teknikk WO 2008/029371.

For eksempel viser forbindelsene i eksempel 1 og 6 ifølge den foreliggende oppfinnelsen et betydelig redusert potensial for å innsnevre trakearinger hos rotte sammenlignet med forbindelsene i eksempler fra kjent teknikk, henholdsvis 222 og 226 i WO 2008/029371. Videre viser forbindelsene i eksempel 1 og 6 ifølge den foreliggende oppfinnelsen også et redusert potensial for å innsnevre trakearinger hos rotte sammenlignet med forbindelsene i eksempler fra kjent teknikk, henholdsvis 196 og 204 i WO 2008/029371. Disse dataene demonstrerer at forbindelser hvori R^1 representerer 3-pentyl og R^2 representerer metoksy er overlegne sammenlignet med de nærmeste forbindelsene i kjent teknikk ifølge WO 2008/029371, dvs. forbindelsene hvori R^1 representerer et isobutyl og R^2 representerer metoksy eller hvori R^1 representerer metyl og R^2 representerer 3-pentyl. Dessuten oppviser også forbindelsen i eksempel 16 ifølge den foreliggende oppfinnelsen, hvori R^1 er 3-metyl-but-1-yl og R^2 er metoksy, et markant redusert potensial for å innsnevre trakearinger hos rotte sammenlignet med dens nærmeste analoge eksempel 226 fra kjent teknikk i WO 2008/029371, hvori R^1 er isobutyl og R^2 er metoksy.

Den uventede overlegenheten ved forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen er også åpenbar fra observasjonen at forbindelsene i eksempel 2 og 7 ifølge den foreliggende oppfinnelsen viser et markant redusert potensial for å innsnevre trakearinger hos rotte sammenlignet med forbindelsene i henholdsvis eksempel 229 og 233 fra kjent teknikk i WO 2008/029371. Dette viser at forbindelser hvori R^1 representerer syklopentyl og R^2 representerer metoksy er overlegne sammenlignet med de nærmeste forbindelsene fra kjent teknikk i WO 2008/029371, dvs. forbindelsene hvori R^1 representerer metyl og R^2 representerer syklopentyl.

Forbindelsen i eksempel 3 ifølge den foreliggende oppfinnelsen oppviser likeledes det samme lave potensialet for å innsnevre trakearinger hos rotte som dens S-enantiomer, dvs. forbindelsen i eksempel 2 ifølge foreliggende oppfinnelse, hvilket indikerer at konfigurasjonen ved denne posisjonen ikke har noen signifikant effekt på innsnevring av trakea. Videre oppviser også eksempel 21 ifølge den foreliggende oppfinnelsen det samme lave potensialet for å innsnevre trakearinger hos rotte som foreliggende eksempel 2, hvilket atskiller seg fra eksempel 21 kun ved linkerens A (idet den danner et 5-pyridin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol i stedet for et 3-pyridin-4-yl-[1,2,4]oksadiazol). Dette indikerer at heller ikke oksadiazolets natur er kritisk vedrørende innsnevring av trakea.

Tabell 1: Innsnevring av trakea hos rotte i % av innsnevringen induisert ved 50 mM KCl. n.d. = ikke bestemt. For nærmere eksperimentopplysninger og ytterligere data se eksempel 33.

Forbindelse	% innsnevring av trakea	
	ved 1 μ M	ved 10 μ M
Eksempel 196 fra kjent teknikk	82	n.d.
Eksempel 204 fra kjent teknikk	112	n.d.
Eksempel 222 fra kjent teknikk	<5	124
Eksempel 226 fra kjent teknikk	133	n.d.
Eksempel 229 fra kjent teknikk	18	n.d.
Eksempel 233 fra kjent teknikk	120*	n.d.
Eksempel 1	<5	24
Eksempel 2	<5	<5
Eksempel 3	<5	n.d.
Eksempel 6	<5	100
Eksempel 7	50	n.d.
Eksempel 16	<5	n.d.
Eksempel 21	<5	n.d.
* resultat oppnådd ved en forbindelseskonsentrasjon på 300 nM.		

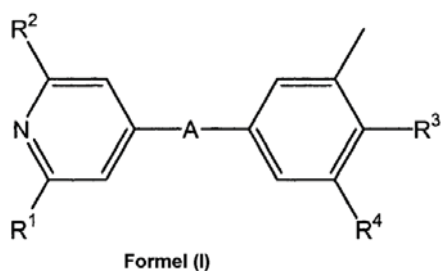
- 5 Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen kan anvendes alene eller i kombinasjon med standardlegemidler som inhiberer T-celleaktivering, for å tilveiebringe en ny immunmodulerende terapi med en redusert tilbøyelighet til infeksjoner, sammenlignet med standard immunsuppressiv terapi. Forbindelsene av den foreliggende oppfinnelsen kan videre anvendes i kombinasjon med
- 10 reduserte doseringer av tradisjonelle immunsuppressive terapier, for å gi på den ene side effektiv immunmodulerende aktivitet, mens de på den annen side reduserer endelig organskade forbundet med høyere doser av standard immunsuppressive legemidler. Observasjonen av forbedret

endotelcellelagfunksjon forbundet med S1P1/EDG1-aktivering gir ytterligere forbindelsesfordeler for å forbedre vaskulær funksjon.

Nukleotidsekvensen og aminosyresekvensen til den humane S1P1/EDG1-

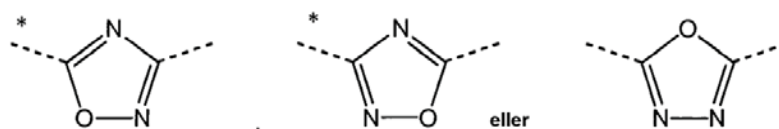
reseptoren er kjent i faget og publisert for eksempel i: Hla, T., and Maciag, T., J. Biol Chem. 265 (1990), 9308-9313; WO 91/15583 publisert 17. oktober 1991; WO 99/46277 publisert 16. september 1999. Styrken og virkningen til forbindelsene med formel (I) er vurdert henholdsvis ved bruk av et GTPγS-assay for å bestemme EC₅₀-verdier og ved måling av sirkulerende lymfocytter i rotten etter oral administrasjon (se i eksperimentdelen).

i) I en første utførelsesform vedrører oppfinnelsen pyridinforbindelser med formelen (I),



hvor

A representerer



hvor stjernerne indikerer bindingen som er bundet til pyridingruppen med formel (I);

R¹ representerer 3-pentyl, 3-metyl-but-1-yl, cyklopentyl eller cykloheksyl;

R² representerer metoksy;

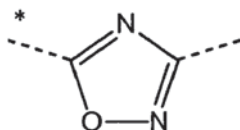
R³ representerer 2,3-dihydroksypropoksy, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH, -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH, -NHSO₂CH₃ eller -NHSO₂CH₂CH₃; og

R⁴ representerer etyl eller klor.

5 ii) En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge utførelsesform i), hvori stereosenteret i **R³**-gruppene 2,3-dihydroksypropoksy, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH og -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH er i S-konfigurasjonen.

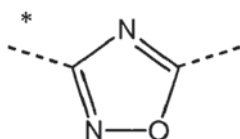
iii) En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge utførelsesform i), hvori stereosenteret i **R³**-gruppene 2,3-dihydroksypropoksy, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH og -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH er i R-konfigurasjonen.

10 iv) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til iii), hvori **A** representerer



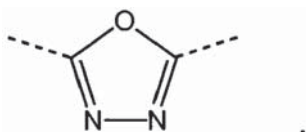
15 hvori stjernen indikerer bindingen som er koblet til pyridingruppen med formel (I).

v) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til iii), hvori **A** representerer



20 hvori stjernen indikerer bindingen som er koblet til pyridingruppen med formel (I).

vi) En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til iii), hvori **A** representerer



- vii) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til vi), hvori **R¹** representerer 3-pentyl.
- 5 viii) En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til vi), hvori **R¹** representerer 3-metyl-but-1-yl.
- ix) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til vi), hvori **R¹** representerer cyklopentyl.
- 10 x) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til vi), hvori **R¹** representerer cykloheksyl.
- xi) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til x), hvori **R³** representerer 2,3-dihydroksypropoksy.
- 15 xii) En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til x), hvori **R³** representerer -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH.
- xiii) En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til x), hvori **R³** representerer -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH.
- 20 xiv) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til x), hvori **R³** representerer -NHSO₂CH₃.
- xv) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til x), hvori **R³** representerer -NHSO₂CH₂CH₃.
- 25

xvi) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til xv), hvori **R⁴** representerer etyl.

5 xvii) En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen vedrører pyridinderivater ifølge en hvilken som helst av utførelsesformene i) til xv), hvori **R⁴** representerer klor.

Forbindelsene med formel (I) kan inneholde et eller flere stereogene eller asymmetriske sentre, slik som en eller flere asymmetriske karbonatomer. Forbindelsene med formel (I) kan derfor forekomme som blandinger av
 10 stereoisomerer eller fortrinnsvis som rene stereoisomerer. Blandinger av stereoisomer kan deles på en måte som er kjent i faget.

Der flertallsformen anvendes for forbindelser, salter, farmasøytiske sammensetninger, sykdommer og lignende, er denne også ment å inkludere en
 15 enkelt forbindelse, salt eller lignende.

Enhver henvisning tidligere og heretter til en forbindelse med formel (I) skal derfor også forstås som en henvisning til salter, spesielt farmasøytiske akseptable salter, av en forbindelse med formel (I), som egnet og formålstjenlig.

20 Uttrykket "farmasøytisk akseptable salter" viser til ikke-toksiske, uorganiske eller organiske syre- og/eller baseaddisjonssalter. Det kan vises til "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

25 Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også isotopmerkede, spesielt ²H (deuterium)-merkede forbindelser med formel (I), hvilke forbindelser er identiske med forbindelsene med formel (I), unntatt at ett eller flere atomer hver er utbyttet med et atom som har samme atomtall, men en annen atommasse enn atommassen vanligvis funnet i naturen. Isotopmerkede, særlig ²H (deuterium)-
 30 merkede forbindelser med formel (I) og salter derav er innenfor omfanget av den foreliggende oppfinnelsen. Substitusjon av hydrogen med den tyngre isotopen ²H (deuterium) kan føre til større metabolsk stabilitet, hvilket f.eks. resulterer i økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav, eller kan føre til redusert

inhibering av cytokrom P450-enzym, hvilket f.eks. resulterer i en forbedret sikkerhetsprofil. I én utførelsesform ifølge oppfinnelsen er ikke forbindelsene med formel (I) isotopmerket, eller de er merket bare med ett eller flere deuteriumatomer. I en delutførelsesform er ikke forbindelsene med formel (I)

- 5 isotopmerket i det hele tatt. Isotopmerkede forbindelser med formel (I) kan fremstilles analogt med fremgangsmåtene beskrevet heretter, men ved anvendelse av den passende isotopiske variasjonen av passende reagenser eller utgangsmaterialer.

10 Eksempler på pyridinforbindelser ifølge formel (I) er valgt fra:

(S)-3-(2-Etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-propan-1,2-diol;

(S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

- 15 (R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

(S)-3-{4-(5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

- 20 etansulfonsyre {2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-amid;

N-[(S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-propyl]-2-hydroksy-acetamid;

- 25 N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

N-((S)-3-{4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

- N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-N-metyl-acetamid
- 5 N-(2-klor-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid;
- N-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid;
- (S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;
- 10 N-((S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy]-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid;
- (S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-propan-1,2-diol;
- 15 N-[(S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-propyl]-2-hydroksy-acetamid;
- N-{2-klor-4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid;
- 20 N-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid;
- N-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid;
- N-{4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid;
- 25 (S)-3-{4-(3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl)-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

(R)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

N-((S)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

5 N-((R)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

(S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

10 (R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid;
og

15 N-((R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

Eksempler på pyridinforbindelser ifølge formel (I) er ytterligere valgt fra:

(S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklogheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol; og

20 N-(2-etyl-4-(5-(2-isopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-metyl-fenyl)metansulfonamid.

Forbindelsene med formel (I) og deres farmasøytiske akseptable salter kan anvendes som medikamenter, f.eks. i form av farmasøytiske sammensetninger for enteral eller parenteral administrasjon og er egnet for å redusere antallet sirkulerende lymfocytter og for forebyggingen og/eller behandlingen av

25 sykdommer eller lidelser forbundet med et aktivert immunsystem.

Produksjonen av de farmasøytiske sammensetningene kan utføres på en måte som vil være velkjent for enhver fagperson (se f.eks. Remington, The Science and

Practice of Pharmacy, 21. utgave, (2005), del 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publisert av Lippincott Williams & Wilkins]) ved å bringe de beskrevne forbindelsene med formel (I) eller deres farmasøytisk akseptable salter, eventuelt i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle substanser, i en galenisk

- 5 administrasjonsform sammen med egnede, ikke-toksiske, inerte, farmasøytisk akseptable faste eller flytende bærematerialer og, om ønskelig, vanlige farmasøytiske adjuvantia.

- De farmasøytiske sammensetningene som omfatter en forbindelse med formel (I)
10 er nyttige for forebyggingen og/eller behandlingen av sykdommer eller lidelser forbundet med et aktivert immunsystem.

- Slike sykdommer eller lidelser forbundet med et aktivert immunsystem og som skal forebygges/behandles med forbindelser med formel (I) er f.eks. valgt fra
15 gruppen bestående av avstøtning av transplanterte organer, vev eller celler; transplantat-mot-vert-sykdommer forårsaket av transplantasjon; autoimmune syndromer inkludert revmatoid artritt; systemisk lupus erythematosus; antifosfolipidsyndrom; Hashimotos tyroiditt; lymfocytisk tyroiditt; multipel sklerose; myasthenia gravis; type I diabetes; uveitt; episkleritt; skleritt;
20 Kawasaki sykdom, uveo-retinitt; posterior uveitt; uveitt forbundet med Behcets sykdom; uveomeningittsyndrom; allergisk encefalomyelitt; kronisk allograft vaskulopati; postinfeksiøse autoimmune sykdommer inkludert revmatisk feber og postinfeksiøs glomerulonefritt; inflammatoriske og hyperproliferative hudsykdommer; psoriasis; psoriatisk artritt; atopisk dermatitt; myopati; myositt;
25 osteomyelitt; kontaktdermatitt; eksematøs dermatitt; seboréisk dermatitt; lichen planus; pemfigus; bulløs pemfigoid; bulløs epidermolyse; urtikaria; angioødem; vaskulitt; erytem; kutan eosinofili; akne; skleroderma; alopecia areata; keratokonjunktivitt; conjunctivitis vernalis; keratitt; herpetisk keratitt; dystrophia epithelialis corneae; kornealt levkom; okular pemfigus; Moores sår; ulcerøs
30 keratitt; skleritt; Graves oftalmopati; Vogt-Koyanagi-Harada syndrom; sarkoidose; pollenallergier; reversibel obstruktiv luftveissykdom; bronkialastma; allergisk astma; intrinsisk astma; ekstrinsisk astma; støvastma; kronisk eller inveterert astma; sen astma og hyperreaksjonsfølsomme luftveier; bronkiolitt; bronkitt; endometriose; orkitt; magesår; iskemiske tarmsykdommer;
35 inflammatoriske tarmsykdommer; nekrotiserende enterokolitt; intestinale lesjoner

- forbundet med brannsåar; cøliaki; proktitt; eosinofil gastroenteritt; mastocytose; Crohns sykdom; ulcerøs kolitt; vaskulær skade forårsaket av iskemiske sykdommer og trombose; aterosklerose; fetthjerte; myokarditt; hjertefarkt; aortittsyndrom; kakeksi som skyldes virussykdom; vaskulær trombose; migrene;
- 5 rhinitt; eksem; interstitiell nefritt; IgA-indusert nefropati; Goodpastures syndrom; hemolytisk uremisk syndrom; diabetisk nefropati; glomerulosklerose; glomerulonefritt; tubulointerstitiell nefritt; interstitiell cystitt; multippel myositt; Guillain-Barré syndrom; Menieres sykdom; polynevritt; multippel nevritt; myelitt; mononevritt; radikulopati; hypertyroidisme; Basedows sykdom; tyrotoksikose;
- 10 ren erythrocyttaplasti; aplastisk anemi; hypoplastisk anemi; idiopatisk trombocytopenisk purpura; autoimmun hemolytisk anemi; autoimmun trombocytopeni; agranulocytose; pernisiøs anemi; megaloblastanemi; anerytrophasi; osteoporose; fibroid lunge; idiopatisk interstitiell pneumoni; dermatomyositt; leukoderma vulgaris; ichthyosis vulgaris; fotoallergisk
- 15 sensitivitet; kutant T-cellelymfom; polyarteritis nodosa; Huntingtons korea; Sydenhams korea; myokardose; myokarditt; skleroderma; Wegeners granulomatose; Sjögrens syndrom; fedme; eosinofil fasciitt; lesjoner på gingiva, periodontium, alveolært ben, substantia ossea dentis; alopeci hos menn eller aldersrelatert alopeci; muskulær dystrofi; pyodermi; Sezarys syndrom;
- 20 hypofysitt; kronisk adrenalsvikt; Addisons sykdom; iskemi-reperfusjonsskade på organer som forårsakes av bevaring; endotoksinsjokk; psevdomembranøs kolitt; kolitt forårsaket av legemidler eller stråling; iskemisk akutt renal insuffisiens; kronisk renal insuffisiens; lungekreft; malignitet av lymfoid opprinnelse; akutte eller kroniske lymfocytiske leukemier; lymfom; lungeemfysem; grå stær;
- 25 siderose; retinitis pigmentosa; makulær degenerasjon forbundet med alderdom; glassaktig arrdannelse; alkalisk etsing på hornhinnen; dermatitis erythema; balløs dermatitt; sement dermatitt; gingivitt; periodontitt; sepsis; pankreatitt; perifer arteriesykdom; karsinogenese; faste kreftsvulster; metastase av karsinom; hypobaropati; autoimmun hepatitt; primær biliær cirrhose; skleroserende
- 30 kolangitt; partiell leverreseksjon; akutt levernekrose; cirrhose; alkoholisk cirrhose; leversvikt; fulminant leversvikt; sent inntrådt leversvikt; og "akutt-på-kronisk" leversvikt.

Foretrukne sykdommer eller lidelser som skal behandles og/eller forebygges med

35 forbindelsene med formel (I) velges fra gruppen bestående av avstøtning av

- transplanterte organer, slik som nyre, lever, hjerte, lunge, pankreas, kornea og hud; transplantat-mot-vert-sykdommer fremkalt av stamcelletransplantasjon; autoimmune syndromer, inklusive revmatoid artritt, multippel sklerose, inflammatoriske tarmsykdommer, slik som Crohns sykdom og ulcerøs kolitt,
- 5 psoriasis, psoriatisk artritt, tyroiditt, slik som Hashimotos tyroiditt, uveo-retinitt; atopiske sykdommer, slik som rhinitt, konjunktivitt, dermatitt; astma; type 1 diabetes; autoimmune post-infeksjonssykdommer inklusive revmatisk feber og postinfeksiøs glomerulonefritt; faste tumorer og tumormetastaser.
- 10 Særlig foretrukne sykdommer eller lidelser som skal behandles og/eller forebygges med forbindelsene med formel (I) velges fra gruppen som omfatter avstøtning av transplanterte organer valgt fra nyre, lever, hjerte og lunge; transplantat-mot-vert-sykdommer forårsaket av stamcelletransplantasjon; autoimmune syndromer valgt fra revmatoid artritt, multippel sklerose, psoriasis,
- 15 psoriatisk artritt, Crohns sykdom og Hashimotos tyroiditt og atopisk dermatitt. Svært foretrukne sykdommer eller lidelser som skal behandles og/eller forebygges med forbindelsene med formel (I) velges fra multippel sklerose and psoriasis.

- Forbindelsene med formelen (I) er også nyttige i en fremgangsmåte for
- 20 forebyggingen eller behandlingen av en sykdom eller lidelse nevnt heri, omfattende administrering til et individ en farmasøytisk aktiv mengde av en forbindelse med formel (I).

- Videre er forbindelser med formel (I) også nyttige, i kombinasjon med ett eller
- 25 flere immunmodulerende midler, for forebyggingen og/eller behandlingen av sykdommene og lidelsene nevnt heri. Ifølge en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen velges nevnte midler fra gruppen bestående av immunsuppressive midler, kortikosteroider, NSAID-er, cytotoksiske legemidler, adhesjonsmolekyl-inhibitorer, cytokiner, cytokininhibitorer, cytokinreseptorantagonister og
- 30 rekombinante cytokinreseptorer.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av en forbindelse med formel (I) i fremstillingen av en farmasøytisk sammensetning, eventuelt for anvendelse i kombinasjon med ett eller flere immunmodulerende midler, for forebyggingen eller behandlingen av sykdommene og lidelsene nevnt heri.

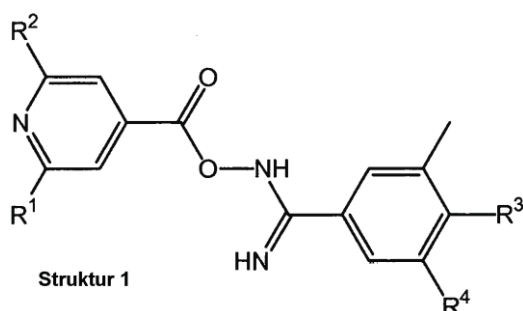
Forbindelsene med formel (I) kan fremstilles ved fremgangsmåtene gitt nedenfor, ved fremgangsmåtene gitt i eksemplene eller ved analoge fremgangsmåter.

Optimale reaksjonsbetingelser kan variere med de spesielle reaktantene eller

- 5 løsningsmidlene som brukes, men slike betingelser kan bestemmes av en fagmann ved rutinemessige optimaliseringsprosedyrer.

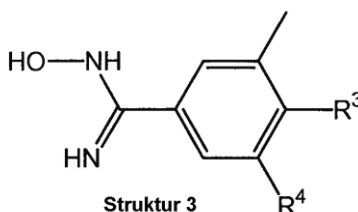
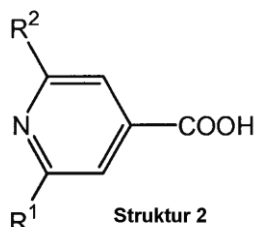
Forbindelser med formel (I) ifølge den foreliggende oppfinnelsen kan fremstilles i henhold til de generelle reaksjonssekvensene skissert nedenfor. Kun noen få av
10 syntesemulighetene som fører til forbindelser med formel (I) er beskrevet.

- Forbindelser med formel (I) som representerer et 5-pyridin-4-yl-[1,2,4]oksadiazolderivat fremstilles ved å reagere en forbindelse med struktur 1 i et løsningsmiddel slik som toluen, pyridin, DMF, THF, dioksan, DME osv. ved rt
15 eller forhøyede temperaturer i nærværet eller fraværet av hjelpestoffer slik som syrer (f.eks. TFA, eddiksyre, HCl osv.), baser (f.eks. NaH, NaOAc, Na₂CO₃, K₂CO₃, NEt₃ osv.), tetraalkylammoniumsalter eller vannfjernende midler (f.eks. oksalyklorid, et karboksylsyreanhydrid, POCl₃, PCl₅, P₄O₁₀, molekylsiler, Biurgess-reagens osv.) (Lit: f.eks. A. R. Gangloff, J. Litvak, E. J. Shelton, D. Sperandio, V. R. Wang, K. D. Rice, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1441-1443; T. Suzuki, K. Iwaoka, N. Imanishi, Y. Nagakura, K. Miyta, H. Nakahara, M. Ohta, T. Mase, Chem. Pharm. Bull. 47 (1999), 120-122; R. F. Poulain, A. L. Tartar, B. P. Déprez, Tetrahedron Lett. 42 (2001), 1495-1498; R. M. Srivastava, F. J. S. Oliveira, D. S. Machado, R. M. Souto-Maior, Synthetic Commun. 29 (1999), 1437-1450; E. O. John, J. M. Shreeve, Inorganic Chemistry 27 (1988), 3100-3104; B. Kaboudin, K. Navaee, Heterocycles 60 (2003), 2287-2292).



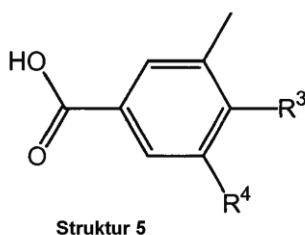
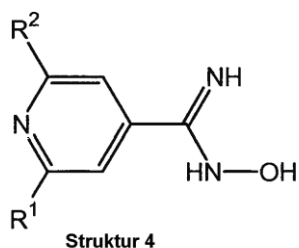
Forbindelser med struktur 1 kan fremstilles ved å reagere en forbindelse med struktur 2 med en forbindelse med struktur 3 i et løsningsmiddel slik som DMF,

THF, DCM osv. i nærværet av ett eller flere koblingsmidler slik som TBTU, DCC, EDC, HBTU, CDI, osv. og i nærværet eller fraværet av en base slik som NEt_3 , DIPEA, NaH, K_2CO_3 osv. (lit: f.eks. A. Hamze, J.-F. Hernandez, P. Fulcrand, J. Martinez, J. Org. Chem. 68 (2003) 7316-7321; og litteraturen sitert ovenfor).

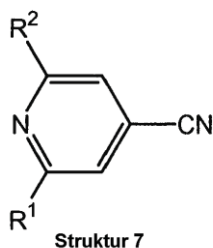
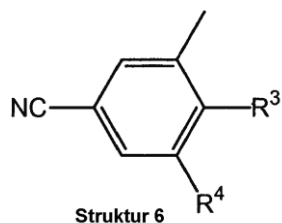


5

Forbindelser med formel (I) som representerer en 3-pyridin-4-yl-[1,2,4]oksadiazolderivat, fremstilles på en tilsvarende måte (lit: f.eks. C.T. Brain, J.M. Paul, Y Loong, P.J. Oakley, Tetrahedron Lett. 40 (1999) 3275-3278) ved å reagere en forbindelse med struktur 4 med en forbindelse med struktur 5 og etterfølgende cyclisering av det tilsvarende hydroksyamidinester-intermediatet.



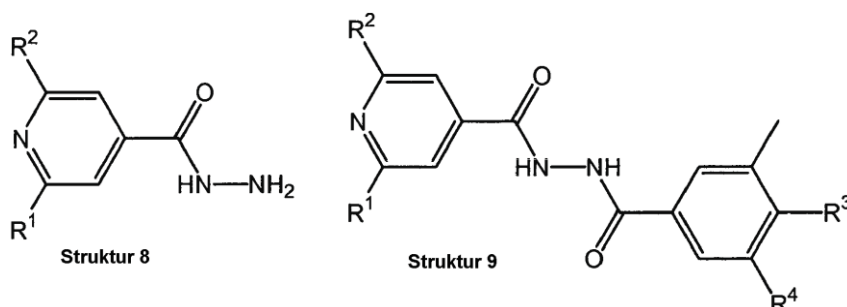
Forbindelser av struktur 3 og 4 kan fremstilles ved å reagere en forbindelse med henholdsvis struktur 6 og 7 med hydroksylamin eller ett av dens salter i et løsningsmiddel slik som MeOH, EtOH, pyridin osv. i nærværet eller fraværet av en base slik som Na_2CO_3 , K_2CO_3 , kalium-tert.butylat, NEt_3 osv. (Lit: f.eks. E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905, WO 2004/035538 (Merck & Co., Inc., USA)).



Avhengig av naturen til funksjonalitetene som forefinnes i rest $\mathbf{R}^3$ i strukturene 3, 5 og 6, kan disse funksjonalitetene kreve midlertidig beskyttelse. Egnede

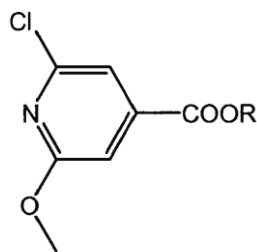
20

beskyttelsesgrupper er kjent av fagpersoner og inkluderer f.eks. en benzyl- eller trialkylsilylgruppe for å beskytte en alkohol, et ketal for å beskytte et diol, osv. Disse beskyttelsesgruppene kan anvendes ifølge standard metodikk (for eksempel T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. utgave, Wiley New York, 1991; P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Stuttgart, 1994). Alternativt kan de ønskede restene **R³** og **R⁴**, særlig **R³**, også innføres i senere trinn som følger koblingen av pyridinforbindelsene med struktur 2 eller 4 med fenylderivatene med henholdsvis struktur 3 eller 5 ved å bruke en egnet forløper av en forbindelse med struktur 3 eller 5. Fenylderivatene med struktur 3, 5 og 6 eller deres forløpere er enten kommersielt tilgjengelig eller fremstilles i henhold til prosedyrer kjent i faget.



Forbindelser med formel (I) som representerer et 2-pyridin-4-yl-[1,3,4]oksadiazol, fremstilles på samme måte ved å reagere en forbindelse med struktur 2 med hydrazin (ved å bruke et koblingsreagens slik som TBTU, DCC, EDC, HBTU, PyBOP, CDI osv.) for å danne en forbindelse med struktur 8 som så kobles med en forbindelse med struktur 5 for å gi en forbindelse med struktur 9. En forbindelse med struktur 9 kan også fremstilles ved å følge den omvendte reaksjonsrekkefølgen dvs. ved først å koble en forbindelse med struktur 5 med hydrazin fulgt av å reagere tilhørende hydrazid-intermediat med en forbindelse med struktur 2. Dehydrering av en forbindelse med struktur 9 for å danne det ønskede 2-pyridin-4-yl-[1,3,4]oksadiazolderivatet påvirkes av å behandle en forbindelse med struktur 9 med et reagens slik som $POCl_3$, CCl_4 eller CBR_4 i kombinasjon med PPh_3 , P_2O_5 , Burgess-reagens osv. i et løsningsmiddel slik som toluen, MeCN, dioksan, THF, $CHCl_3$ osv. ved temperaturer mellom 20 og 120 °C i nærvær eller fravær av mikrobølgestråling. (Lit: f.eks. M. A. Garcia, S. Martin-Santamaria, M. Cacho, F. Moreno de la Llave, M. Julian, A. Martinez, B. De Pascual-Teresa, A. Ramos, *J. Med. Chem.* 48 (2005) 4068-4075; C. T. Brain, J. M. Paul, Y. Loong, P. J. Oakley, *Tetrahedron Lett.* 40 (1999) 3275-3278).

Metoder som påvirker omdannelsen av en forbindelse med struktur 2 eller 5 til en forbindelse med henholdsvis struktur 7 eller 6, eller det motsatte, er kjent av fagpersoner.



5 Struktur 10

Forbindelser med struktur 2 kan fremstilles ved å reagere 2,6-diklor-isonikotinsyre, eller et passende esterderivat derav, med metanol i nærværet eller fraværet av en base slik som NaOH, NaOMe, kalium-tert. butoksid, osv. i et løsemiddel slik som metanol, THF, dioksan osv. for å gi en forbindelse med struktur 10 (R = H eller fortrinnsvis Me, Et, tert.-butyl, osv.) (lit: f.eks. N. Wild, U. Groth, Eur. J. Org. Chem. 2003, 4445-4449). Forbindelsen med struktur 10 kan deretter reageres med den passende alkyl- eller cykloalkyl-Zn-reagensen under Negishi-betingelser (lit: f.eks. H. Matsushita, E. Negishi, J. Org. Chem. 47 (1982) 4161-4165), med en passende alkyl- eller cykloalkyl-Grignard-reagens for eksempel i nærværet av Fe(acac)₃ i et løsemiddel slik som THF, dioksan, DMF, NMP, osv. eller kombinasjoner derav, ved temperaturer i området fra -78 til 25 °C under Fürstner-betingelser (lit: f.eks. A. Fürstner, A. Leitner, M. Mendez, H. Krause, J. Am. Chem. Soc. 124 (2002) 13856-13863; A. Fürstner, A. Leitner, Angew. Chem. 114 (2002) 632-635) eller med et passende alkyl-, cykloalkyl- eller alkenylboronderivat (lit: f.eks. F. Kerins, D. F. O'Shea, J. Org. Chem. 67 (2002) 4968-4971) under Suzuki-koblingsbetingelser (lit: f.eks. H. Doucet, Eur. J. Org. Chem. 2008, 2013-2030). I tilfelle alkenylboronderivater anvendes til å introdusere karbonstrukturen i **R¹**, kreves det et påfølgende hydrogeneringstrinn for å etablere den ønskede alkyl- eller cykloalkylgruppen. I tilfelle en pyridin-4-karboksylsyreester er blitt anvendt i trinnet beskrevet over, gir esterhydrolyse under basiske eller sure reaksjonsbetingelser den ønskede forbindelsen med struktur 2.

Når forbindelsene med formel (I) er oppnådd i form av blandinger av enantiomerer, kan enantiomerene separeres ved hjelp av fremgangsmåter kjent for fagmannen: f.eks. ved dannelsen og separering av diastereomere salter eller ved HPLC over en kiral stasjonær fase slik som en Regis Whelk-O1-kolonne (R,R) 5 (10 µm), en Daicel ChiralCel OD-H-kolonne (5-10 µm) eller en Daicel ChiralPak IA (10 µm) eller AD-H-kolonne (5 µm). Typiske betingelser for kiral HPLC er en isokratisk blanding av eluent **A** (EtOH, i nærvær eller fravær av et amin slik som NEt₃, dietylamin) og eluent **B** (heksan), ved en strømningshastighet på 0,8 til 150 ml/min.

10 **Eksperimentdel**

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Alle temperaturer er oppgitt i °C. Forbindelser er karakterisert ved ¹H-NMR (300 MHz) eller ¹³C-NMR (75 MHz) (Varian Oxford; kjemiske skift er oppgitt i ppm 15 relativt til det anvendte løsningsmidlet; multiplisiteter: s = singlett, d = dublett, t = triplett, p = pentett, hex = sekstett, hept = heptett, m = multipltett, br = bred, koblingskonstanter er oppgitt i Hz), ved LC-MS (Finnigan Navigator med HP 1100 binærpumpe og DAD, kolonne: 4,6x50 mm, Zorbax SB-AQ, 5 µm, 120 A, gradient: 5-95 % MeCN i vann, 1 min med 0,04 % trifluoreddiksyre, 20 strømningshastighet: 4,5 ml/min), t_R oppgis i min, (retensjonstider eller LC-MS merket med ** viser til en LC-kjøring under de følgende betingelsene: kolonne: Zorbax Extended C18, 1,8 µm, 4,6 x 20 mm, gradient: 5-95 % MeCN i vann, 1 min. med 0,04 % TFA, strømningshastighet: 4,5 ml/min), ved TLC (TLC-plater fra Merck, silikagel 60 F₂₅₄), eller ved smeltepunkt. Forbindelser renses ved 25 preparativ HPLC (kolonne: X-terra RP18, 50x19 mm, 5 µm, gradient: 10-95 % MeCN i vann inneholdende 0,5 % maursyre) eller ved MPLC (Labomatic MD-80-100-pumpe, Linear UVIS-201-detektor, kolonne: 350x18 mm, Labogel-RP-18-5s-100, gradient: 10 % MeOH i vann til 100 % MeOH).

Forkortelser (som anvendt heri):

30 aq.	vandig
BSA	bovint serumalbumin
Burgess-reagens	metoksykarbonylsulfamoyltrietylammoniumhydroksid

	CC	kolonnekromatografi
	CDI	karbonyldiimidazol
	DCC	N,N'-dicykloheksylkarbodiimid
	DCM	diklormetan
5	DEAD	dietyl-diazodikarboksylat
	DIPEA	Hünings base, dietylisopropylamin
	DME	1,2-dimetoksyetan
	DMF	dimetylformamid
	DMSO	dimetylsulfoksid
10	dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen
	EA	etylacetat
	EDC	N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etyl-karbodiimid
	Et	etyl
	EtOH	etanol
15	Fe(acac) ₃	jern(III)acetylaceton-kompleks
	h	time(r)
	HBTU	<i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroniumheksafluorofosfat
	HOBt	1-hydroksybenzotriazol
20	HPLC	høyytelsesvæskeskromatografi
	HV	høyvakuumbetingelser
	LC-MS	væskeskromatografi - massespektrometri
	Lit.	litteratur
	Me	metyl
25	MeCN	acetonitril
	MeOH	metanol
	min	minutter
	MPLC	mellomtrykksvæskeskromatografi
	NaOAc	natriumacetat
30	NEt ₃	trietylamin
	NMP	1-metyl-2-pyrrolidon
	org.	organisk
	PPh ₃	trifenylfosfin
	PyBOP	benzotriazol-1-yl-oksy-tris-pyrrolidino-fosfonium-heksafluor-
35		fosfat

prep.	preparativ
rt	romtemperatur
sat.	mettet
S1P	sfingosin-1-fosfat
5 TBME	tert.-butylmetyleter
TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,2,3,3-tetrametyluronium-tetrafluorborat
tert.	tertiær
TFA	trifluoreddiksyre
10 THF	tetrahydrofuran
TLC	tynnsjikt-skromatografi
t _R	retensjonstid

Fremstilling av intermediater

2-klor-6-metyl-isonikotinsyre

15 Tittelforbindelsen og dens etylester er kommersielt tilgjengelig.

2-(1-Etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre

- a) I en løsning av 2,6-diklorisonikotinsyre (200 g, 1,04 mol) i metanol (3 l) tilsettes 32 % aq. NaOH (770 ml). Den omrørte blandingen blir varm (34 °C) og oppvarmes deretter til 70 °C i 4 h før den avkjøles til rt.
- 20 Blandingene nøytraliseres ved tilsetning av 32 % aq. HCl (100 ml) og 25 % aq. HCl (700 ml). Blandingene omrøres ved rt natten over. Den hvite utfellingen som dannes samles, vaskes med metanol og tørkes. Filtratet inndampes og resten suspenderes i vann (200 ml). Den resulterende blandingen oppvarmes til 60 °C. Fast materiale samles, vaskes med vann
- 25 og tørkes. De kombinerte avlingene gir 2-klor-6-metoksy-isonikotinsyre (183 g) som et hvitt faststoff; LC-MS: t_R = 0,80 min, [M+1]⁺ = 187,93.
- b) I en suspensjon av 2-klor-6-metoksy-isonikotinsyre (244 g, 1,30 mol) i metanol (2,5 l) tilsettes H₂SO₄ (20 ml). Blandingene omrøres ved reflux i 24 h før den avkjøles til 0 °C. Det faste materialet samles, vaskes med
- 30 metanol (200 ml) og vann (500 ml) og tørkes under HV for å gi 2-klor-6-

metoksy-isonikotinsyremetylester (165 g) som et hvitt faststoff; LC-MS: t_R = 0,94 min, $[M+1]^+ = 201,89$.

- 5 c) Under argon tilsettes Pd(dppf) (3,04 g, 4 mmol) i en løsning av 2-klor-6-metoksy-isonikotinsyremetylester (50 g, 0,248 mol) i THF (100 ml). En 0,5 M løsning av 3-pentylsinkbromid i THF (550 ml) tilsettes via drypptrakt. Etter fullstendig tilsetning oppvarmes blandingen til 85 °C i 18 h før den avkjøles til rt. Vann (5 ml) tilsettes og blandingen konsentreres. Det ubearbeidede produktet renses ved filtrering over silikagel (350 g) ved anvendelse av heptan:EA 7:3 for å gi 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-
- 10 isonikotinsyremetylester (53 g) som en blek, gul olje; ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,79 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H), 1,63-1,81 (m, 4 H), 2,47-2,56 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,12 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H).
- 15 d) En løsning av 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyremetylester (50 g, 0,211 mol) i etanol (250 ml), vann (50 ml) og 32 % aq. NaOH (50 ml) omrøres ved 80 °C i 1 h. Blandingens konsentreres og resten oppløses i vann (200 ml) og ekstraheres med TBME. Den org. fasen separeres og vaskes én gang med vann (200 ml). TBME-fasen kasseres. De kombinerte aq. fasene surgjøres ved tilsetning av 25 % aq. HCl og ekstraheres deretter med EA (400 + 200 ml). De kombinerte org. ekstraktene konsentreres.
- 20 Vann (550 ml) tilsettes i den gjenværende resten. Blandingens oppvarmes til 70 °C, avkjøles til rt og utfellingen som dannes, samles og tørkes for å gi tittelforbindelsen (40,2 g) som et hvitt faststoff; LC-MS: $t_R = 0,95$ min, $[M+1]^+ = 224,04$; ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 0,73 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H), 1,59-1,72 (m, 4 H), 2,52-2,58 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H),
- 25 7,20 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H).

2-Metoksy-6-(3-metyl-butyl)-isonikotinsyre

- Tittelforbindelsen fremstilles analogt med 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: $t_R = 0,94$ min, $[M+1]^+ = 224,05$; ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 0,92 (d, $J = 5,8$ Hz, 6 H), 1,54-1,62 (m, 3 H), 2,70-2,76 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H),
- 30 6,99 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 13,52 (s).

2-Cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: $t_R = 0,93$ min, $[M+1]^+ = 222,02$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,68-1,77 (m, 2 H), 1,81-1,90 (m, 4 H), 2,03-2,12 (m, 2 H), 3,15-3,25 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 7,18 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,35 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H).

2-Cykloheksyl-6-metoksy-isonikotinsyre

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: $t_R = 0,98$ min, $[M+1]^+ = 236,01$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,17-1,29 (m, 1 H), 1,31-1,43 (m, 2 H), 1,44-1,55 (m, 2 H), 1,67-1,73 (m, 1 H), 1,76-1,83 (m, 2 H), 1,84-1,92 (m, 2 H), 2,66 (tt, $J = 11,3, 3,3$ Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H).

2-cyklopentyl-N-hydroksy-6-metoksy-isonikotinamidin

- a) En løsning av 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyremetylester (3,19 g, 13,6 mmol) i 7 N NH_3 i metanol (50 ml) omrøres ved 60 °C i 18 h.
- 15 Løsningsmidlet fjernes in vacuo og resten tørkes under HV for å gi ubearbeidet 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonicotinamid (3,35 g) som et blekgult faststoff; LC-MS^{**}: $t_R = 0,57$ min, $[M+1]^+ = 221,38$.
- b) Pyridin (8,86 g, 91,3 mmol) tilsettes i en løsning av 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinamid (3,35 g, 15,2 mmol) i DCM (100 ml). Blandingen avkjøles til 0 °C før trifluoreddiksyreanhydrid (9,58 g, 45,6 mmol) tilsettes i porsjoner. Blandingen omrøres ved 0 °C i 1 h før den fortynnes med DCM (100 ml) og vaskes med sat. aq. $NaHCO_3$ løsning (100 ml) og saltløsning (100 ml). Den separerte org. fasen tørkes over $MgSO_4$, filtreres og konsentreres. Det ubearbeidede produktet renses ved CC på silikagel ved å
- 20 eluere med heptan:EA 9:1 for å gi 2-syklopentyl-6-metoksy-isonikotinonitril (2,09 g) som en blekgul olje, LC-MS^{**}: $t_R = 0,80$ min, $[M+1]^+ =$ ikke detekterbart; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,61-1,82 (m, 6 H), 1,94-2,03 (m, 2 H), 3,16 (kvint, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H).
- 25

c) I en løsning av 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonicotinonitril (2,09 g, 10,3 mmol) i metanol (100 ml) tilsettes hydroksylaminhydroklorid (2,15 g, 31,0 mmol) og NaHCO_3 (3,04 g, 36,2 mmol). Blandingen omrøres ved 60 °C i 18 h før den filtreres og filtratet konsentreres. Resten oppløses i EA (300 ml) og vaskes med vann (30 ml). Det vaskede materialet tilbake-ekstraheres med EA (4ks100 ml) og DCM (4ks100 ml). De kombinerte organiske ekstraktene tørkes over MgSO_4 , filtreres, konsentreres og tørkes under HV for å gi tittelforbindelsen (2,74 g) som et hvitt faststoff; LC-MS^{**}: t_R = 0,47 min, $[M+1]^+$ = 236,24; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,61-1,82 (m, 6 H), 1,92-2,01 (m, 2 H), 3,04-3,13 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 5,90 (s, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H).

2-Cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre hydrazid

a) I en løsning av 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre (2,00 g, 9,04 mmol) tilsettes hydrazinkarboksyisyrebenzylester (1,50 g, 9,04 mmol) og DIPEA (2,34 g, 18,1 mmol) i DCM (40 ml), TBTU (3,19 g, 9,94 mmol). Blandingen omrøres ved rt i 2 h før den fortynnes med EA (250 ml), vaskes to ganger med sat. aq. NaHCO_3 løsning (150 ml) fulgt av saltløsning (100 ml), tørkes over MgSO_4 , filtreres og konsentreres. Det ubearbeidede produktet renses ved CC på silikagel eluerende med heptan:EA 4:1 for å gi N'-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-karbonyl)-hydrazinkarboksyisyrebenzylester (2,74 g) som blek, gul olje; LC-MS^{**}: t_R = 0,74 min, $[M+1]^+$ = 369,69; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,62-1,83 (m, 6 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 3,10-3,21 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 5,13 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,28-7,40 (m, 5 H), 9,45 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

b) Pd/C (500 mg, 10 % Pd) tilsettes i en løsning av N'-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-karbonyl)-hydrazinkarboksyisyrebenzylester (2,74 g, 7,42 mmol) i THF (50 ml) og metanol (50 ml). Blandingen omrøres ved rt under 1 bar H_2 i 25 h. Katalysatoren fjernes ved filtrering, og filtratet konsentreres og tørkes under HV for å gi tittelforbindelsen (1,58 g) som et offwhite faststoff; LC-MS^{**}: t_R = 0,51 min, $[M+1]^+$ = 236,20; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,60-1,82 (m, 6 H), 1,94-2,03 (m, 2 H), 3,08-3,19 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 4,56 (s br, 2 H), 6,93 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

3-Etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril

Tittelforbindelsen fremstilles fra 3-etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzaldehyd ifølge fremgangsmåter i litteraturen (A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron 55 (1999) 13265-13268); LC-MS: $t_R = 0,90$ min; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,63 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 5,19 (s, 1 H), 7,30 (s, 2 H).

3-Klor-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril

Tittelforbindelsen fremstilles fra kommersielt tilgjengelig 2-klor-6-metyl-fenol analogt med fremgangsmåter i litteraturen (se 3-etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril); LC-MS: $t_R = 0,85$ min, ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,33 (s, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

3-Etyl-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin

Tittelforbindelsen fremstilles fra kommersielt tilgjengelig 3-etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril eller fra kommersielt tilgjengelig 2-etyl-6-metyl-fenol ifølge fremgangsmåter i litteraturen (G. Trapani, A. Latrofa, M. Franco, C. Altomare, E. Sanna, M. Usala, G. Biggio, G. Liso, J. Med. Chem. 41 (1998) 1846-1854; A. K. Chakraborti, G. Kaur, Tetrahedron 55 (1999) 13265-13268; E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); LC-MS: $t_R = 0,55$ min; ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 9,25 (s br, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 2,55 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

20 3-Klor-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin

Tittelforbindelsen fremstilles fra kommersielt tilgjengelig 2-klor-6-metyl-fenol analogt med fremgangsmåter i litteraturen (f.eks. B. Roth et al. J. Med. Chem. 31 (1988) 122-129; og litteratur sitert for 3-etyl-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin); 3-klor-4-hydroksy-5-metyl-benzaldehyd: LC-MS: $t_R = 0,49$ min; $[M+1]^+ = 201,00$; ^1H NMR δ 2,24 (s, 2 H), 2,35 (s, 4 H), 5,98 (s br, 1 H), 7,59 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 9,80 (s, 1 H); 3-klor-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin: ^1H NMR ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 2,21 (s, 3 H), 5,72 (s br, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 9,29 (s br, 1 H), 9,48 (s br, 1 H).

(R)-4-(2,2-Dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-N-hydroksy-5-metyl-benzamidin

- 5 a) I en løsning av 3-etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril (2,89 g, 17,9 mmol) i THF (80 ml) tilsettes (R)-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-yl)-metanol (2,84 g, 21,5 mmol) fulgt av trifenylfosfin (5,81 g, 21,5 mmol). Blandingen avkjøles med et isbad før DEAD (9,36 g, 21,5 mmol) tilsettes dråpevis. Blandingen omrøres ved rt i 1 h, løsningsmidlet fjernes in vacuo og resten renses ved CC på silikagel eluerende med heptan:EA 85:15 for å
- 10 gi (R)-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-5-metyl-benzonitril (4,45 g) som en blek, gul olje; LC-MS*: $t_R = 0,75$ min; $[M+1]^+ =$ ikke detektert; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 2,65-2,77 (m, 2 H), 3,80-3,90 (m, 2 H), 3,94-4,00 (m, 1 H), 4,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,52 (kvint, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 7,35
- 15 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).
- b) Til en blanding av (R)-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-5-metyl-benzonitril (4,45 g, 16,2 mmol) og $NaHCO_3$ (4,75 g, 56,6 mmol) i metanol (30 ml) tilsettes hydroksylaminhydroklorid (3,37 g, 48,5 mmol). Blandingen omrøres ved 60 °C i 18 h før den filtreres og
- 20 løsningsmidlet av filtratet fjernes in vacuo. Resten oppløses i EA og vaskes med en liten mengde vann og saltløsning. De org. fasene separeres, tørkes over $MgSO_4$, filtreres, konsentreres og tørkes for å gi tittelforbindelsen (5,38 g) som et hvitt faststoff; LC-MS: $t_R = 0,46$ min, $[M+1]^+ = 309,23$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,33 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 2,57-2,69 (m, 2 H), 3,73-3,84 (m, 3 H), 4,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,39-4,45 (m, 1 H), 5,76 (s br, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H).
- 25

(R)-3-Klor-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-N-hydroksy-5-metyl-benzamidin

Tittelforbindelsen oppnås som en fargeløs olje (1,39 g) analogt med (R)-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-N-hydroksy-5-metyl-benzamidin

- 5 startende fra 3-klor-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril og L- α,β -isopropylidenglycerol; LC-MS: t_R = 0.66 min, $[M+H]^+$ = 314.96.

(S)-4-(3-Amino-2-hydroksypropoksy)-3-etyl-5-metylbenzonitril

- 10 a) Til en løsning av 3-etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril (5,06 g, 31,4 mmol) i THF (80 ml) settes PPh_3 (9,06 g, 34,5 mmol) og (R)-glycidol (2,29 ml, 34,5 mmol) til. Blandingen avkjøles til 0 °C før DEAD i toluen (15,8 ml, 34,5 mmol) tilsettes. Blandingen omrøres i 18 h under oppvarming til rt. Løsningsmidlet avdampes og det ubearbeidede produktet renses ved CC på silikagel eluerende med heptan:EA 7:3 for å gi 3-etyl-5-metyl-4-oksiranylmetyloksy-benzonitril (5,85 g) som en gul olje; LC-MS: t_R = 0,96 min; $[M+42]^+$ = 259,08.

b) Epoksidet nevnt over oppløses i 7 N NH_3 i metanol (250 ml) og løsningen omrøres ved 65 °C i 18 h. Løsningsmidlet avdampes for å gi ubearbeidet (S)-4-(3-amino-2-hydroksypropoksy)-3-etyl-5-metylbenzonitril (6,23 g) som en gul olje; LC-MS: t_R = 0,66 min, $[M+1]^+$ = 235,11.

20 **N-((S)-3-[2-Etyl-4-(N-hydroksykarbamimidoyl)-6-metyl-fenoksy]-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid**

- 25 a) Til en løsning av (S)-4-(3-amino-2-hydroksypropoksy)-3-etyl-5-metylbenzonitril (6,23 g, 26,59 mmol) i THF (150 ml) tilsettes det glykolsyre (2,43 g, 31,9 mmol), HOBt (4,31 g, 31,9 mmol) og EDC hydroklorid (6,12 g, 31,9 mmol). Blandingen omrøres ved rt i 18 h før den fortynnes med sat. aq. $NaHCO_3$ og ekstraheres to ganger med EA. De kombinerte org. ekstraktene tørkes over $MgSO_4$, filtreres og konsentreres. Det ubearbeidede produktet renses ved CC med DCM inneholdende 8 % metanol for å gi (S)-N-[3-(4-cyano-2-etyl-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-propyl]-2-hydroksy-acetamid (7,03 g) som en gul olje; LC-MS: t_R = 0,74 min, $[M+1]^+$ = 293,10; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 2,32

(s, 3 H), 2,69 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,48-3,56 (m, 3 H), 3,70-3,90 (m, 3 H), 4,19 (s, br, 3 H), 7,06 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H).

b) Nitrilet nevnt ovenfor omdannes til N-hydroksy-benzamidinet ifølge fremgangsmåter i litteraturen (f.eks. E. Meyer, A. C. Joussef, H. Gallardo, Synthesis 2003, 899-905); LC-MS: $t_R = 0,51$ min, $[M+1]^+ = 326,13$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,17 (t, J 7,4Hz, 3 H), 2,24 (s, 3H), 2,62 (q, J 7,4Hz, 2 H), 3,23 (m, 1 H), 3,43 (m, 1 H), 3,67 (m, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,93 (m, 1 H), 5,27 (s br, 1 H), 5,58 (s br, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 9,46 (sbr, 1H).

10 (S)-N-(3-[2-Klor-4-(N-hydroksykarbamimidoyl)-6-metyl]-fenoksy]-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

Tittelforbindelsen oppnås som en beige voks (1,1 g) analogt med N-((S)-3-[2-etyl-4-(N-hydroksykarbamimidoyl)-6-metyl-fenoksy]-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid startende fra 3-klor-4-hydroksy-5-metyl-benzonitril; LC-MS: $t_R = 0,48$ min, $[M+H]^+ = 331,94$.

3-Klor-N-hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin

a) En blanding av 4-amino-3-klor-5-metylbenzonitril (155 mg, 930 μ mol) og metansulfonylklorid (2,13 g, 18,6 mmol, 1,44 ml) oppvarmes under mikrobølgebetingelser til 150 °C i 7 h. Blandingen avkjøles til rt, fortynnes med vann og ekstraheres med EA. Det org. ekstraktet tørkes over $MgSO_4$, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. TLC ved anvendelse av heptan:EA 1:1 for å gi N-(2-klor-4-cyano-6-metylphenyl)-metansulfonamid (105 mg) som et oransje faststoff; LC-MS^{**}: $t_R = 0,48$ min; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,59 (s, 3 H), 3,18 (s, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 7,55 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H).

b) Hydroksylaminhydroklorid (60 mg, 858 μ mol) og $NaHCO_3$ (72 mg, 858 μ mol) tilsettes i en løsning av N-(2-klor-4-cyano-6-metyl-phenyl)-metansulfonamid (105 mg, 429 μ mol) i metanol (10 ml). Blandingen omrøres ved 65 °C i 18 h. Løsningsmidlet fjernes in vacuo og resten oppløses i et lite volum vann (2 ml) og ekstraheres tre ganger med EA (15 ml). De kombinerte organiske ekstraktene kombineres, tørkes over $MgSO_4$,

filtreres, konsentreres og tørkes for å gi tittelforbindelsen (118 mg) som et hvitt faststoff; LC-MS^{**}: $t_R = 0,19$ min, $[M+1]^+ = 277,94$; ^1H NMR (CDCl_3): δ 2,57 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 6,21 (s, 1H), 7,49 (d, $J=1,5\text{Hz}$, 1 H), 7,63 (d, $J = 1,5$ Hz).

5 3-Etyl-N-hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin

a) I en 2,5 l trehalset, rundbunnet kolbe oppløses 2-etyl-6-metyl anilin (250 g, 1,85 mol) i DCM (900 ml) og avkjøles til 5-10 °C. Brom (310,3 g, 1,94 mol) tilsettes over en periode på 105 min for å holde temperaturen ved 5-15 °C. En aq. 32 % NaOH-løsning (275 ml) tilsettes over en periode på 10 min i den grønngrå suspensjonen mens temperaturen i reaksjonsblandingen holdes under 25 °C. DCM (70 ml) og vann (100 ml) tilsettes og fasene separeres. Den vandige fasen ekstraheres med DCM (250 ml). De kombinert org. fasene vaskes med vann (300 ml) og konsentreres ved 50 °C for å gi 4-brom-2-etyl-6-metyl-anilin (389 g) som en brun olje; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 2,51 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,61 (s br, 1 H), 7,09 (s, 2 H).

b) En dobbeltvegget 4 l kolbe lastes med 4-brom-2-etyl-6-metyl-anilin (324 g, 1,51 mol), natriumcyanid (100,3 g, 1,97 mol), kaliumjodid (50,2 g, 0,302 mol) og kopper(I)jodid (28,7 g, 0,151 mol). Kolben tømmes tre ganger og fylles på nytt med nitrogen. En løsning av N,N'-dimetyletylenediamin (191,5 ml, 1,51 mol) i toluen (750 ml) tilsettes. Blandingen oppvarmes til 118 °C og omrøres ved denne temperaturen i 21 h. Blandingen avkjøles til 93 °C og vann (1250 ml) tilsettes for å oppnå en løsning. Etylacetat (1250 ml) tilsettes ved 22-45 °C og sjiktene separeres. Den org. fasen vaskes med 10 % aq. sitronsyre (2 x 500 ml) og vann (500 ml). Den separerte org. fasen inndampes til tørrhet for å gi 4-amino-3-etyl-5-metyl-benzonitril (240 g) som et metallisk svart faststoff; ^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,52 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 4,10 (s br, 1 H), 7,25 (s, 2 H).

c) Tittelforbindelsen fremstilles deretter fra det ovenstående 4-amino-3-etyl-5-metyl-benzonitrilet analogt med 3-klor-N-hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin; LC-MS^{**}: $t_R = 0,26$ min, $[M+1]^+ = 272,32$.

5 3-Klor-4-etansulfonylamino N-hydroksy-5-metyl-benzamidin

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med 3-klor-N-hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin ved anvendelse av etansulfonylchlorid; LC-MS^{**}: $t_R = 0,27$ min, $[M+1]^+ = 292,13$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,22 (q, $J = 7,5$ Hz), 5,88 (s, 2 H), 7,57 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 9,18 (s, 1H), 9,78 (s, 1 H).

4-Benzyloksi-3-etyl-5-metyl-benzosyre

a) Til en løsning av 3-etyl-4-hydroksy-5-metyl-benzaldehyd (34,9 g, 0,213 mol, fremstilt fra 2-etyl-6-metyl-fenol ifølge litteraturen sitert for 3-etyl-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin) i MeCN (350 ml) tilsettes K_2CO_3 (58,7 g, 0,425 mol) og benzylbromid (36,4 g, 0,213 mol). Blandingen omrøres ved 60 °C i 2 h før den avkjøles til rt, fortynnes med vann og ekstraheres to ganger med EA. De org. ekstraktene vaskes med vann og konsentreres for å gi ubearbeidet 4-benzyloksi-3-etyl-5-metyl-benzaldehyd (45 g) som en oransje olje. 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 (q, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 7,31-7,52 (m, 5 H), 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 9,94 (s, 1 H).

b) Til en blanding av 4-benzyloksi-3-etyl-5-metyl-benzaldehyd (132 g, 0,519 mol) og 2-metyl-2-butene (364 g, 5,19 mol) i tert.-butanol (1500 ml) tilsettes det en løsning av NaH_2PO_4 dihydrate (249 g, 2,08 mol) i vann (1500 ml). Til denne blandingen tilsettes $NaClO_2$ (187,8 g, 2,08 mol) porsjonsvis. Temperaturen i reaksjonsblandingen holdes under 30 °C og gassutvikling observeres. Etter endt tilsetning omrøres den oransje bifasiske blandingen godt i 3 h før den fortynnes med TBME (1500 ml). Det org. sjiktet separeres og vaskes med 20 % aq. NaHS løsning (1500 ml) og vann (500 ml). Den org. fasen ekstraheres deretter tre ganger med 0,5 N aq. NaOH (1000 ml), den vandige fasen surgjøres med 25 % aq. HCl (500

ml) og ekstraheres to ganger med TBME (1000 ml). Disse org. ekstraktene kombineres og inndampes til tørrhet for å gi tittelforbindelsen; ^1H NMR (D_6 -DMSO): δ 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,67 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 7,34-7,53 (m, 5 H), 7,68 (s, 2 H), 12,70 (s, 1 H).

5 Eksempel 1

(S)-3-(2-Etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-propan-1,2-diol

a) I en løsning av 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre (190 mg, 732 μmol) i THF (10 ml) og DMF (2 ml) tilsettes DIPEA (190 mg, 1,46 mmol) fulgt av TBTU (235 mg, 732 μmol). Blandingen omrøres ved rt i 10 min før (R)-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-N-hydroksy-5-metyl-benzamidin 226 mg, 732 μmol) tilsettes. Blandingen omrøres ved rt i 1 h før den fortynnes med EA og vaskes med vann. Den org. fasen separeres og konsentreres. Den gjenværende rest oppløses i dioksan (10 ml) og oppvarmes til 105 °C i 18 h. Blandingen avkjøles til rt, konsentreres og det ubearbeidede produktet renses på prep. TLC-plater ved anvendelse av DCM inneholdende 10 % metanol for å gi 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-5-metyl-fenyl]-[1,2,4]oksadiazol-5-yl}-2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin (256 mg) som en gul olje; LC-MS: $t_R = 1,28$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496,23$.

b) En løsning av 4-{3-[4-((R)-2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-ylmetoksy)-3-etyl-5-metyl-fenyl]-[1,2,4]oksadiazol-5-yl}-2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin (250 mg, 504 μmol) i 4 M HCl i dioksan (10 ml) omrøres ved rt i 90 min før den konsentreres. Råproduktet renses ved prep. TLC-plater ved anvendelse av DCM inneholdende 10 % metanol for å gi tittelforbindelsen (76 mg) som et blekt brunaktig faststoff; LC-MS: $t_R = 1,12$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456,12$; ^1H NMR (CDCl_3): δ 0,85 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,70-1,89 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,61-2,71 (m, 1 H), 2,78 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,82-4,00 (m, 4 H), 4,04 (s, 3 H), 4,14-4,21 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,86-7,91 (m, 2 H).

Eksempel 2**(S)-3-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol**

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 1 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 454,16$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,72-1,78 (m, 2 H), 1,85-1,94 (m, 4 H), 2,03-2,15 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,72 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 2,77 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 3,81-3,94 (m, 2 H), 3,95-3,98 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,14-4,21 (m, 1 H), 7,31 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz), 7,89 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H).

Eksempel 3**(R)-3-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol**

- 15 a) En løsning av 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre (21,0 g, 102 mmol), 3-etyl-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin (20,0 g, 103 mmol) og HOBt (1,24 g, 9 mmol) i THF (200 ml) avkjøles til 5 °C før en løsning av DCC (20,0 g, 97 mmol) i THF (100 ml) tilsettes dråpevis. Etter fullstendig tilsetning omrøres blandingen ved rt i 18 h, deretter ved 75 °C i 48 h.
- 20 Løsningsmidlet avdampes og den gjenværende resten oppløses i TBME (200 ml). Utfellingen som dannes, fjernes, filtreres av og vaskes med ytterligere TBME (200 ml). Filtratet vaskes med ca. 4% aq. $NaHCO_3$ løsning (100 ml) og vann (100 ml) og konsentreres. Det ubearbeidede produktet rekrystalliseres fra varmt acetonitril (200 ml) for å gi 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (28,6 g) som et hvitt faststoff; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,84-1,96 (m, 4 H), 2,05-2,16 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 2,74 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 3,25 (kvint, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 5,01 (s), 7,31 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,85 (s, 2H).
- 25

- b) En blanding av 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (250 mg, 659 μ mol), (R)-3-klor-1,2-propandiol (609 mg, 6,59 mmol) i isopropanol (8 ml) og 3 M aq. NaOH (2 ml) omrøres ved 60 °C i 15 h. Blandingen fortynnes med EA og vaskes med saltløsning, 1 M aq. NaOH og med saltløsning igjen. Det org. ekstraktet tørkes over Na₂SO₄, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. TLC-plater ved anvendelse av DCM inneholdende 10 % metanol for å gi tittelforbindelsen (297 mg) som en blekgul olje; LC-MS**:
 $t_R = 0,87$ min, $[M+H]^+ = 454,26$.

10 Eksempel 4

(S)-3-{4-(5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

- Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 3 startende fra 2-cykloheksyl-6-metoksy-isonikotinsyre, 3-etyl-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin og (S)-3-klor-1,2-propandiol; LC-MS: $t_R = 1,16$ min, $[M+H]^+ = 468,08$; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,34-1,40 (m, 1 H), 1,40-1,52 (m, 2 H), 1,57-1,69 (m, 2 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 2 H), 1,99-2,08 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,70-2,81 (m, 3 H), 3,83-4,00 (m, 4 H), 4,03 (s, 3 H), 4,15-4,21 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H).

20 Eksempel 5

Etansulfonsyre {2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-amid

- Tittelforbindelsen (65 mg) oppnås som et offwhite faststoff analogt med eksempel 11 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre (55 mg, 249 μ mol) og 3-klor-4-etansulfonylamino N-hydroksy-5-metyl-benzamidin (73 mg, 249 μ mol); LC-MS**: $t_R = 0,93$ min, $[M+H]^+ = 477,13$; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,84-1,95 (m, 4 H), 2,06-2,17 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 3,20-3,28 (m, 1 H), 3,32 (q, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 6,14 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Eksempel 6**N-((2S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksey-propyl)-2-hydroksey-acetamid;**

- 5 I en løsning av 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre (200 mg, 770 μ mol) i DMF (3 ml) og THF (10 ml) tilsettes DIPEA (200 mg, 1,54 mmol) og TBTU (272 mg, 847 μ mol). Blandingen omrøres ved rt i 10 min før N-((S)-3-[2-etyl-4-(N-hydrokseykarbamimidoyl)-6-metyl-fenoksy]-2-hydroksey-propyl)-2-hydroksey-acetamid (251 mg, 770 μ mol) tilsettes. Blandingen omrøres ved rt i 30 min,
- 10 fortynnes med EA (100 ml) og vaskes med saltløsning. Det org. ekstraktet konsentreres, og resten oppløses i dioksan (50 ml). Blandingen omrøres ved 100 °C i 2 h før den konsentreres. Råproduktet renses ved prep. TLC-plater ved anvendelse av DCM inneholdende 10 % metanol for å gi tittelforbindelsen (180 mg) som en harpiks; LC-MS: t_R = 1,08 min, $[M+H]^+$ = 513,13; 1H NMR ($CDCl_3$): δ
- 15 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 6 H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,68-1,88 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,55-2,64 (m, 1 H), 2,74 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,50-3,58 (m, 1 H), 3,74-3,94 (m, 4 H), 4,01 (s, 3 H), 4,17-4,25 (m, 3 H), 7,09 (t br, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 1,3 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz), 7,88 (d, J = 2,0 Hz).

20 Eksempel 7**N-((2S)-3-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksey-propyl)-2-hydroksey-acetamid**

- Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 6 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: t_R = 1,09 min, $[M+H]^+$ = 511,17; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,32 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 1,68-1,79 (m, 2 H), 1,83-1,94 (m, 4 H), 2,06-2,14 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,75 (q, J = 7,8 Hz, 2 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 3,49-3,57 (m, 1 H), 3,75-3,92 (m, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,18-4,23 (m, 3 H), 7,14 (s br, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,87 (s, 1H).

Eksempel 8**N-((2S)-3-{4-[5-(2-Cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid**

- 5 Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 6 startende fra 2-cykloheksyl-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: $t_R = 1,21$ min, $[M+H]^+ = 525,15$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,26-1,39 (m, 4 H), 1,39-1,52 (m, 2 H), 1,56-1,69 (m, 2 H), 1,76-1,83 (m, 1 H), 1,86-1,95 (m, 2 H), 1,99-2,06 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,69-2,79 (m, 3 H), 3,51-3,58 (m, 1 H), 3,75-3,93 (m, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 4,17-4,24 (m, 3 H),
 10 7,16 (s br, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

Eksempel 9**N-[(2S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-propyl]-2-hydroksy-N-metylacetamid**

- 15 a) I en løsning av 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre (436 mg, 1,95 mmol) og DIPEA (759 mg, 5,86 mmol) i DMF (30 ml) tilsettes TBTU (627 mg, 1,95 mmol). Blandingen omrøres ved rt i 15 min før 3-etyl-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin (379 mg, 1,95 mmol) tilsettes. Omrøring fortsettes ved rt i 2 h. Blandingen fortynnes med DCM (100 ml) og vaskes
 20 tre ganger med sat. aq. $NaHCO_3$ -løsning. Det org. ekstraktet tørkes over $MgSO_4$, filtreres og konsentreres. Resten oppløses i dioksan (20 ml) og blandingen omrøres ved 100 °C i 18 h. Blandingen konsentreres og det ubearbeidede produktet renses ved prep. HPLC for å gi 2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenol
 25 (355 mg) som et beige faststoff; LC-MS: $t_R = 1,20$ min, $[M+H]^+ = 382,04$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H), 1,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,68-1,89 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 2,57-2,65 (m, 1 H), 2,74 (q, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 5,00 (s br, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H).
 30 b) En blanding av 2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenol (355 mg, 931 μ mol) og (R)-

- epiklorhydrin (861 mg, 9,31 mmol) i 3 M aq. NaOH (4 ml) og isopropanol (15 ml) omrøres ved rt i 18 h før en andre porsjon av (R)-epiklorhydrin (430 mg, 4,65 mmol) tilsettes. Omrøring fortsettes ved rt i 8 h. Blandingen fortynnes med EA (100 ml) og vaskes to ganger med 1 N aq. NaOH-løsning (2ks15 ml) fulgt av saltløsning (25 ml). Det org. ekstraktet tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. HPLC for å gi 4-[(2S)-3-(3-etyl-5-metyl-4-oksiranylmetyksoy-fenyl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-(1-etyl-propyl)-6-metyksoy-pyridin (272 mg) som et hvitt pulver; LC-MS: $t_R = 1,25$ min, $[M+H]^+ = 438,09$.
- 10 c) En løsning av det ovenstående epoksidet (267 mg, 610 μ mol) i 2 M metylamin i metanol (15 ml) omrøres i et forseglet hetteglass ved 60 °C i 3 h. Blandingen konsentreres og det ubearbeidede produktet renses på prep. TLC-plater ved anvendelse av DCM inneholdende 10 % metanol for å gi
- 15 (2S)-1-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metyksoy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksoy)-3-metylamino-propan-2-ol (299 mg) som et beige faststoff; LC-MS: $t_R = 0,96$ min, $[M+H]^+ = 469,12$; ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,69-1,88 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,57-2,64 (m, 1 H), 2,78 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,85-2,94 (m, 2 H), 3,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,14-4,20 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,44 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,87 (d, $J = 2,0$ Hz), 7,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H).
- 20
- d) EDC hydroklorid (144 mg, 753 μ mol) tilsettes i en omrørt løsning av (2S)-1-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metyksoy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksoy)-3-metylamino-propan-2-ol (294 mg, 627 μ mol), glykolsyre (57 mg, 753 μ mol) og HOBt (101 mg, 753 μ mol) i THF (10 ml). Blandingen omrøres ved rt i 2 h før den konsentreres. Råproduktet renses ved prep. HPLC, deretter på prep. TLC-plater ved anvendelse av DCM inneholdende 10% 7 N NH₃ i metanol for å gi
- 25 tittelforbindelsen (149 mg) som et hvitt faststoff; LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 527,17$; ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,69-1,88 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,57-2,66 (m, 1 H), 2,76 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 3,76 (d, $J = 5,3$ Hz, 2 H), 3,80-3,88 (m,
- 30

1 H), 3,89-3,94 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 4,25 (s, 2 H), 4,28-4,36 (m, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).

Eksempel 10

N-((2S)-3-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-

5 [1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-N-metyl-acetamid

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 9 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS: $t_R = 1,15$ min, $[M+H]^+ = 525,14$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,67-1,77 (m, 2 H), 1,82-1,94 (m, 4 H), 2,05-
10 2,14 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,74 (q, $J = 7,5$ Hz), 3,07 (s, 3 H), 3,18-3,27 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,79-3,85 (m, 1 H), 3,85-3,91 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 4,23 (s, 2 H), 4,26-4,34 (m, 1 H), 7,27 (s), 7,48 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H).

Eksempel 11

15 N-(2-Klor-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid

HOBt (20 mg, 148 μ mol) og EDC HCl (28 mg, 148 μ mol) tilsettes en løsning av 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre (30 mg, 134 μ mol) i DMF (5 ml).
Blandingen omrøres ved rt i 5 min før 3-klor-N-hydroksy-4-metansulfonfylamino-
20 5-metyl-benzamidin (38 mg, 136 μ mol) tilsettes. Blandingen omrøres ved rt i 18 h før den fortynnes med sat. aq. $NaHCO_3$ -løsning og ekstraheres to ganger med EA. De kombinerte org. ekstraktene tørkes over $MgSO_4$, filtreres og konsentreres. Den resulterende oransje oljen (65 mg) oppløses i dioksan (5 ml) og oppvarmes til 80 °C i 3 h. Løsningsmidlet fjernes in vacuo og det ubearbeidede produktet renses
25 på prep. TLC-plater ved anvendelse av heptan:EA 3:2 for å gi tittelforbindelsen (36 mg) som et hvitt faststoff; LC-MS*: $t_R = 0,88$ min, $[M+H]^+ = 465,06$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,84 (t, $J = 7,5$ Hz, 6 H), 1,69-1,88 (m, 4 H), 2,56-2,63 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,26 (s, 1 H), 7,32 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H).

Eksempel 12**N-{2-Klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-
[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid**

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 11 startende fra 2-

- 5 cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS^{**}: $t_R = 0,92$ min, $[M+H]^+ = 463,01$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,70-1,80 (m, 2 H), 1,84-1,95 (m, 4 H), 2,06-2,16 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 3,17 (s, 3 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 6,24 (s, 1 H), 7,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H).

10 **Eksempel 13****(S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-
[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;**

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 1 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre og (R)-3-klor-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-

- 15 ylmetoksy)-N-hydroksy-5-metyl-benzamidin; LC-MS^{**}: $t_R = 0,89$ min, $[M+H]^+ = 460,18$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,72-1,80 (m, 2 H), 1,84-1,95 (m, 4 H), 2,03 (t br, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 2,07-2,16 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,80 (d br, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 3,20-3,29 (m, 1 H), 3,83-3,93 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 4,11-4,14 (m, 2 H), 4,15-4,21 (m, 1 H), 7,30 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J =$
20 1,8 Hz, 1 H), 8,09 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H).

Eksempel 14**N-((2S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-
[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-
hydroksy-acetamid;**

- 25 Tittelforbindelsen (135 mg) fremstilles analogt med eksempel 6 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre (100 mg, 452 μ mol) og (S)-N-(3-[2-klor-4-(N-hydroksykarbamimidoyl)-6-metyl-fenoksy]-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid (150 mg, 452 μ mol); LC-MS^{**}: $t_R = 0,85$ min, $[M+H]^+ = 517,21$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,69-1,80 (m, 2 H), 1,83-1,95 (m, 4 H), 2,06-2,15 (m, 2 H), 2,42

(s, 3 H), 3,19-3,29 (m, 1 H), 3,53-3,61 (m, 1 H), 3,81 (ddd, $J = 14,1, 6,5, 3,5$ Hz, 1 H), 3,97-4,01 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 4,06 (dd, $J = 9,5, 4,8$ Hz, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,21-4,26 (m, 1 H), 7,12 (t br, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,92 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H).

5 Eksempel 15

(S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-propan-1,2-diol;

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 1 startende fra 2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-isonikotinsyre og (R)-4-(2,2-dimetyl-[1,3]dioksolan-4-

- 10 ylmotoksy)-3-etyl-N-hydroksy-5-metyl-benzamidin; LC-MS: $t_R = 1,14$ min, $[M+H]^+ = 456,16$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H), 1,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,64-1,74 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,77 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,81-2,86 (m, 2 H), 3,82-3,94 (m, 2 H), 3,94-3,98 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 4,14-4,21 (m, 1 H), 7,32 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H).
- 15 H).

Eksempel 16

N-[(2S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-propyl]-2-hydroksy-acetamid;

- 20 Tittelforbindelsen (12 mg) fremstilles analogt med eksempel 6 startende fra 2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-isonikotinsyre (60 mg, 269 μ mol) og (S)-N-(3-[2-klor-4-(N-hydroksykarbamimidoyl)-6-metyl-fenoksy]-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid (87 mg, 269 μ mol); LC-MS: $t_R = 1,10$ min, $[M+H]^+ = 513,23$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,00 (d, $J = 6,3$ Hz, 6 H), 1,32 (t, $J = 7,8$ Hz, 3 H), 1,64-1,73 (m, 3 H),
- 25 2,40 (s, 3 H), 2,76 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,81-2,87 (m, 2 H), 3,49-3,58 (m, 1 H), 3,77-3,94 (m, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,19-4,25 (m, 3 H), 7,00 (t br, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J = 0,5$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H).

Eksempel 17**N-{2-Klor-4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid**

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 11 startende fra 2-

- 5 cykloheksyl-6-metoksy-isonikotinsyre; LC-MS^{**}: $t_R = 0,94$ min, $[M+H]^+ = 477,12$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,27-1,68 (m, 5 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 2 H), 2,00-2,07 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,75 (tt, $J = 11,5, 3,3$ Hz, 1 H), 3,17 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 6,23 (s, 1 H), 7,31 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 1 H), 8,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H).

10 **Eksempel 18****N-(2-Etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid**

Tittelforbindelsen (24 mg) fremstilles analogt med eksempel 11 startende fra 2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-isonikotinsyre (32 mg, 143 μ mol) og 3-etyl-N-

- 15 hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin (40 mg, 150 μ mol); LC-MS^{**}: $t_R = 0,91$ min, $[M+H]^+ = 459,09$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,85 (t, $J = 7,3$ Hz, 6 H), 1,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,69-1,89 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,57-2,65 (m, 1 H), 2,93 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 5,92 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

20 **Eksempel 19****N-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid**

Tittelforbindelsen (48 mg) fremstilles analogt med eksempel 11 startende fra 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyre (48 mg, 217 μ mol) og 3-etyl-N-hydroksy-4-

- 25 metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin (62 mg, 228 μ mol); LC-MS^{**}: $t_R = 0,91$ min, $[M+H]^+ = 457,05$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 1,71-1,80 (m, 2 H), 1,84-1,95 (m, 4 H), 2,06-2,16 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,93 (q, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 3,21-3,30 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 5,88 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

Eksempel 20**N-{4-[5-(2-Cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid**

Tittelforbindelsen (7 mg) fremstilles analogt med eksempel 11 startende fra 2-cykloheksyl-6-metoksy-isonikotinsyre (40 mg, 147 µmol) og 3-etyl-N-hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin (42 mg, 155 µmol); LC-MS^{**}: t_R = 0,94 min, [M+H]⁺ = 471,02; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,35 (t, J = 7,8 Hz, 3 H), 1,40-1,70 (m, 5 H), 1,77-1,84 (m, 1 H), 1,88-1,96 (m, 2 H), 2,00-2,08 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,71-2,81 (m, 1 H), 2,93 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,18 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 5,87 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H).

Eksempel 21**(S)-3-{4-[3-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol**

a) I en løsning av 2-cyklopentyl-N-hydroksy-6-metoksy-isonikotinamidin (870 mg, 3,70 mmol) tilsettes 4-benzyloksy-3-etyl-5-metyl-benzosyre (1,00 g, 3,70 mmol) og DIPEA (1,44 g, 11,1 mmol) i DCM (30 ml), TBTU (1,43 g, 4,44 mmol). Blandingen omrøres ved rt i 1 h før den fortynnes med EA (150 ml) og vann (50 ml). Den org. fasen separeres, vaskes med sat. aq. NaHCO₃-løsning (50 ml) fulgt av saltløsning (50 ml), tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Den gjenværende blekbrune oljen oppløses i dioksan (40 ml) og omrøres deretter ved 115 °C i 48 h. Løsningsmidlet avdampes og det ubearbeidede produktet renses ved CC på silikagel eluerende med heptan:EA 1:9 for å gi 4-[5-(4-benzyloksy-3-etyl-5-metyl-fenyl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin (1040 mg) som en blek, gul olje; LC-MS^{**}: t_R = 1,11 min, [M+H]⁺ = 470,26.

b) Pd/C (150 mg, 10 % Pd) tilsettes i en løsning av 4-[5-(4-benzyloksy-3-etyl-5-metyl-fenyl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin (1040 mg, 2,22 mmol) i THF (20 ml) og metanol (20 ml). Blandingen omrøres under 1 bar H₂ ved rt i 24 h. Katalysatoren fjernes ved filtrering og filtratet konsentreres og tørkes for å gi 4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-

pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (672 mg) som et offwhite faststoff; LC-MS⁺: $t_R = 0,97$ min, $[M+H]^+ = 380,27$.

- c) En blanding av 4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (150 mg, 395 μ mol) og (S)-3-klor-propan-1,2-diol (366 mg, 3,31 mmol) i isopropanol (4 ml) og 3 N aq. NaOH (1 ml) omrøres ved 70 °C i 48 h. Blandingen fortynnes med EA (50 ml), vaskes med 1 M aq. NaOH-løsning (20 ml) fulgt av saltløsning (20 ml), tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. HPLC for å gi tittelforbindelsen (95 mg) som en blekbrun olje; LC-MS⁺: $t_R = 0,88$ min, $[M+H]^+ = 454,08$; ¹H NMR(CDCl₃): δ 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,67-1,79 (m, 2 H), 1,82-1,96 (m, 4 H), 2,04-2,15 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,79 (q, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,18-3,29 (m, 1 H), 3,81-3,99 (m, 4 H), 4,01 (s, 3 H), 4,15-4,22 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H).

15 Eksempel 22

(R)-3-{4-[3-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol

- Tittelforbindelsen (66 mg) oppnås som en nesten fargeløs olje analogt med eksempel 21 startende fra 4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (100 mg, 264 μ mol) og (R)-3-klor-propan-1,2-diol (244 mg, 2,21 mmol); LC-MS⁺: $t_R = 0,88$ min, $[M+H]^+ = 454,21$.

Eksempel 23

- ### **N-((2S)-3-{4-[3-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid**

- a) En blanding av 4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (150 mg, 395 μ mol) og (R)-epiklorhydrin (366 mg, 3,95 mmol) i isopropanol (4 ml) og 3 N aq. NaOH (1 ml) omrøres ved rt i 72 h. Blandingen fortynnes med EA (50 ml), vaskes

med 1 M aq. NaOH-løsning (20 ml) fulgt av saltløsning (20 ml), tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. TLC-plater ved anvendelse av heptan:EA 1:1 for å gi 2-[5-((S)-3-etyl-5-metyl-4-oksiranylmeksy-fenyl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metoksy-pyridin (96 mg) som en blekgul olje; LC-MS^{**}: t_R = 1,02 min, [M+H]⁺ = 436,18.

b) En løsning av 2-cyklopentyl-4-[5-((S)-3-etyl-5-metyl-4-oksiranylmeksy-fenyl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metoksy-pyridin (96 mg, 220 µmol) i 7 N NH₃ i metanol (5 ml) omrøres ved 65 °C i 24 h. Blandingen avdampes og tørkes for å gi ubearbeidet (2S)-1-amino-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-2-ol (101 mg) som en blek, gul olje; LC-MS^{**}: t_R = 0,72 min, [M+H]⁺ = 453,27.

c) I en løsning av (2S)-1-amino-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-2-ol (100 mg, 220 µmol), glykolsyre (22 mg, 289 µmol) og DIPEA (86 mg, 666 µmol) i DMF (3 ml), TBTU (93 mg, 289 µmol) tilsettes. Blandingen omrøres ved rt i 1 h før it fortynnes med EA (50 ml) og vaskes med sat. aq. NaHCO₃ løsning (20 ml) fulgt av saltløsning (20 ml). Det org. ekstraktet tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. HPLC for å gi tittelforbindelsen (65 mg) som en nesten fargeløs olje; LC-MS^{**}: t_R = 0,84 min, [M+H]⁺ = 511,03; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,68-1,79 (m, 2 H), 1,82-1,95 (m, 4 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,49-3,59 (m, 1 H), 3,75-3,95 (m, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,18-4,26 (m, 3 H), 7,08 (t, J = 4,3 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H).

Eksempel 24

N-((2R)-3-{4-[3-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

30 Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 23 ved anvendelse av (S)-epiklorhydrin; LC-MS^{**}: t_R = 0,84 min, [M+H]⁺ = 511,27.

Eksempel 25**(S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;**

- 5 a) En løsning av 2-cyklopentyl-6-metoksy-isonikotinsyrehydrazid (870 mg, 3,70 mmol), 4-benzyloksi-3-etyl-5-metyl-benzosyre (1,00 g, 3,70 mmol) og DIPEA (1,44 g, 11,1 mmol) i DCM (30 ml), TBTU (1,43 g, 4,44 mmol) tilsettes. Blandingen omrøres ved rt i 1 h før den fortynnes med EA (150 ml) og vann (50 ml). Den org. fasen separeres, vaskes med sat. aq.
- 10 NaHCO₃-løsning (50 ml) fulgt av saltløsning (50 ml), tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Den gjenværende blekgule oljen oppløses i THF (50 ml), og Burgess-reagens (1,23 g, 5,18 mmol) tilsettes. Blandingen omrøres ved 110 °C i 15 min under mikrobølgestråling før den fortynnes med EA (200 ml) og vaskes to ganger med vann (50 ml). Det org.
- 15 ekstraktet tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres og det ubearbeidede produktet renses ved CC på silikagel eluerende med heptan:EA 1:9 for å gi 4-[5-(4-benzyloksi-3-etyl-5-metyl-fenyl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin (750 mg) som en blek, gul olje; LC-MS^{**}: t_R = 1,06 min, [M+H]⁺ = 470,21.
- 20 b) Pd/C (150 mg, 10 % Pd) tilsettes i en løsning av 4-[5-(4-benzyloksi-3-etyl-5-metyl-fenyl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin (750 mg, 1,60 mmol) i THF (20 ml) og metanol (20 ml). Blandingen omrøres under 1 bar H₂ ved rt i 24 h. Katalysatoren fjernes ved filtrering og filtratet konsentreres og tørkes for å gi 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-
- 25 pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (495 mg) som et hvitt faststoff; LC-MS^{**}: t_R = 0,91 min, [M+H]⁺ = 380,25; ¹H NMR (D₆-DMSO): δ 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,65-1,74 (m, 2 H), 1,76-1,88 (m, 4 H), 1,99-2,09 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,69 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 7,26 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz,
- 30 1 H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1 H).

c) En blanding av 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (100 mg, 264 μ mol) og (S)-3-klor-propan-1,2-diol (244 mg, 2,64 mmol) i isopropanol (4 ml) og 3 N aq. NaOH (1 ml) omrøres ved 70 °C i 48 h. Blandingen fortynnes med EA (50 ml), vaskes med 1 M aq. NaOH-løsning (20 ml) fulgt av saltløsning (20 ml), tørkes over MgSO₄, filtreres og konsentreres. Råproduktet renses ved prep. HPLC for å gi tittelforbindelsen (86 mg) som et hvitt faststoff; LC-MS^{**}: t_R = 0,83 min, $[M+H]^+$ = 454,12; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,65-1,80 (m, 2 H), 1,83-1,96 (m, 4 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,78 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 3,19-3,30 (m, 1 H), 3,82-3,99 (m, 4 H), 4,02 (s, 3 H), 4,15-4,23 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,86 (s, 1H).

Eksempel 26

(R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

Tittelforbindelsen (40 mg) oppnås som et hvitt faststoff startende fra 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol (50 mg, 132 μ mol) og (R)-3-klor-propan-1,2-diol (122 mg, 1,32 mmol) analogt med eksempel 25; LC-MS^{**}: t_R = 0,82 min, $[M+H]^+$ = 454,21.

20 Eksempel 27

N-((2S)-3-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 23 startende fra 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol og (R)-epiklorhydrin; LC-MS^{**}: t_R = 0,79 min, $[M+H]^+$ = 511,16; ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,68-1,79 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 4 H), 2,05-2,15 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,76 (q, J = 7,5 Hz, 2 H), 3,18-3,28 (m, 1 H), 3,49-3,59 (m, 1 H), 3,76-3,94 (m, 3 H), 4,01 (s, 3 H), 4,19-4,27 (m, 3 H), 7,10 (t br, J = 5,8 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H).

Eksempel 28

N-((2R)-3-{4-[5-(2-Cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

- 5 Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 23 startende fra 4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenol og (S)-epiklorhydrin; LC-MS^{**}: $t_R = 0,79$ min, $[M+H]^+ = 511,24$.

Eksempel 29

- (S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-oksy}-propan-1,2-diol**

- Tittelforbindelsen fremstilles analogt med eksempel 3 startende fra 2-cykloheksyl-6-metoksy-isonikotinsyre, 3-klor-4,N-dihydroksy-5-metyl-benzamidin og (S)-3-klor-1,2-propandiol; LC-MS^{**}: $t_R = 1,01$ min, $[M+H]^+ = 473,95$; 1H NMR ($CDCl_3$): δ : 8,08 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,18 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,84-3,95 (m, 2 H), 2,84 (s br, 1 H), 2,69-2,80 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,99-2,13 (m, 2 H), 1,86-1,96 (m, 2 H), 1,76-1,84 (m, 1 H), 1,15-1,68 (m, 6 H).

Eksempel 30

- N-(2-Etyl-4-(5-(2-isopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-metylfenyl)metansulfonamid**

- Tittelforbindelsen oppnås som et hvitt faststoff (85 mg) analogt med eksempel 11 startende fra 2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-isonikotinsyre (131 mg, 0,587 mmol) og 3-etyl-N-hydroksy-4-metansulfonylamino-5-metyl-benzamidin (186 mg, 0,616 mmol); LC-MS^{**}: $t_R = 1,07$ min, $[M+H]^+ = 459,23$; 1H NMR (D_6 -DMSO): δ : 9,07 (s, 1 H), 7,85 (s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 2,79-2,90 (m, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,58-1,68 (m, 3 H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 0,95 (d, $J = 6,2$ Hz, 6 H).

Eksempel 31**GTPyS-assay for å bestemme EC₅₀-verdier**

GTPyS-bindingsassayer utføres i 96-brønns mikrotitreplater (Nunc, 442587) i et sluttvolum på 200 µl ved bruk av membranpreparater av CHO-celler som

5 uttrykker rekombinant human S1 P1-reseptor. Assay-betingelsene er 20 mM Hepes (Fluka, 54461), 100 mM NaCl (Fluka, 71378), 5 mM MgCl₂ (Fluka, 63064), 0,1 % BSA (Calbiochem, 126609), 1 µM GDP (Sigma, G-7127), 2,5 % DMSO (Fluka, 41644), 50 pM ³⁵S-GTPyS (Amersham Biosciences, SJ1320). pH er 7,4. Testforbindelsene oppløses og fortynnes i 100 % DMSO og preinkuberes ved

10 romtemperatur i 30 min i 150 µl av ovennevnte assaybuffer, i fraværet av ³⁵S-GTPyS. Etter tilsetning av 50 µl ³⁵S-GTPyS inkuberes assayet i 1 t ved rt. Assayet termineres ved overføring av reaksjonsblandingen til en multiscreen-plate (Millipore, MAHFC1H60) ved å anvende en cellehøster fra Packard Biosciences, og platene vaskes med iskald 10 mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄ (70 %/30 %), tørkes,

15 forsegles i bunnen og forsegles i toppen etter tilsetning av 25 µl MicroScint20 (Packard Biosciences, ordrenr. Membranbundet ³⁵S-GTPyS måles med en TopCount fra Packard Biosciences.

EC₅₀ er konsentrasjonen av agonist som induserer 50 % av den maksimale,

20 spesifikk ³⁵S-GTPyS-binding. Spesifikk binding bestemmes ved å trekke ikke-spesifikk binding fra maksimal binding. Maksimal binding er mengden cpm bundet til Multiscreen-platen i nærvær av 10 µM S1P. Ikke-spesifikk binding er mengden binding i fravær av en agonist i assayet.

25 Agonistiske aktiviteter (EC₅₀-verdier) for alle eksempelforbindelser er blitt målt. EC₅₀-verdier av disse forbindelsene vises i tabell 2.

Tabell 2:

Forbindelse fra eksempel	EC ₅₀ [nM]
1	2,7
2	0,9
3	1,0

Forbindelse fra eksempel	EC ₅₀ [nM]
4	6,4
5	1,8
6	0,6
7	0,6
8	10,8
9	17,8
10	2,6
11	1,2
12	0,3
13	1,0
14	1,1
15	7,5
16	0,7
17	10,2
18	2,5
19	1,0
20	4,2
21	0,7
22	1,0
23	0,4
24	1,6
25	1,9
26	4,0
27	1,7
28	2,3

Forbindelse fra eksempel	EC ₅₀ [nM]
29	4,0
30	5,6

Eksempel 32

Vurdering av *in vivo*-effektivitet

Virkningen til forbindelsene med formel (I) vurderes ved måling av de

5 sirkulerende lymfocytterne etter oral administrasjon av 3 til 30 mg/kg av en forbindelse med formel (I) til normotensive Wistar-hannrotter. Dyrene holdes under klimakontrollerte forhold med en 12 t lys/mørkesyklus og har fri adgang til normalt rottefôr og drikkevann. Blod tas før og 3, 6 og 24 t etter administrasjon av legemidlet. Fullblod undersøkes hematologisk ved bruk av Advia

10 hematologisystem (Bayer Diagnostics, Zürich, Sveits).

Alle data oppgis som gjennomsnitt $\pm$ SEM. Statistiske analyser utføres ved analysing av varians (ANOVA) ved bruk av Statistica (StatSoft) og Student-Newman-Keuls-prosedyre for multiple sammenligninger. Nullhypotesen avvises

15 når $p < 0,05$.

Som et eksempel viser tabell 3 effekten på lymfocytt-tellinger 6 t etter oral administrasjon av 10 mg/kg av en forbindelse av den foreliggende oppfinnelsen til normotensive Wistar-hannrotter, sammenlignet med en gruppe dyr kun behandlet

20 med vehikkel. Lymfocytt-tellinger 6 h etter oral administrasjon er blitt målt for 23 av 30 eksemplifiserte forbindelser og er i området fra -42 % til -80 % med et gjennomsnitt på -63 %.

Tabell 3:

Forbindelse fra eksempel	Lymfocytt-tellinger
1	-63 %
2	-70 %
3	-63 %

Forbindelse fra eksempel	Lymfocytt-tellinger
4	-61 %
5	-66 %
6	-59 %
7	-65 %
8	-58 %
10	-68 %
11	-74 %
12	-64 %
13	-60 %
14	-70 %
16	-73 %
17	-80 %
18	-42 %
19	-61 %
20	-67 %
21	-62 %
23	-56 %
25	-51 %
27	-54 %
29	-62 %

Eksempel 33

Måling av isometrisk kraftutvikling

Dyr ble anskaffet fra RCC Ltd (Füllinsdorf, Sveits). Wistar-hunnrotter ble avlivet
5 ved eksponering for CO₂. Trakea ble skåret ut og ringer fra de nedre segmenter

ble preparert. Trakea ble suspendert i vevsbad (10 ml) inneholdende Krebs-Henseleit-buffer med den følgende sammensetningen (mM): NaCl 115; KCl 4,7; MgSO₄ 1,2; KH₂PO₄ 1,5; CaCl₂ 2,5; NaHCO₃ 25; glucose 10. Løsningen av badet ble opprettholdt ved 37 °C og luftet med 95 %O₂/5 %CO₂ (pH 7,4). En hvilende kraft på 2 g (20 mN) ble anvendt på ringpreparatet, og endringer i kraftutvikling ble målt ved anvendelse av en isometrisk kraftmåler (EMKA Technologies Inc, Paris, Frankrike). Ringenes levedyktighet ble vurdert ved eksponering for en polariserende konsentrasjon av KCl (50 mM). Trakeakontraksjon ble uttrykt som en prosentandel av responsen på KCl.

10

Alle forbindelser ble fremstilt som stamløsninger av 0,3 mM i rent DMSO. Forbindelser ble tilsatt i badet (10 ml) i et volum på 33 µl for å gi en endelig badkonsentrasjon på DMSO av 0,33 %.

15 Trakeakontraksjon ble målt for 15 av 30 eksempelforbindelser. Resultatene er samlet i tabell 4.

Tabell 4:

Forbindelse	% innsnevring av trakea	
	ved 1 µM	ved 10 µM
Eksempel 1	<5	24
Eksempel 2	<5	<5
Eksempel 3	<5	n.d.
Eksempel 4	<5	n.d.
Eksempel 6	<5	100
Eksempel 7	50	n.d.
Eksempel 8	<5	n.d.
Eksempel 10	<5	<5
Eksempel 12	<5	<5
Eksempel 13	<5	n.d.
Eksempel 16	<5	n.d.

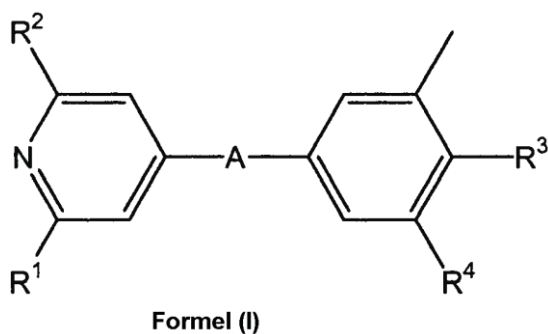
53

Forbindelse	% innsnevring av trakea	
	ved 1 μ M	ved 10 μ M
Eksempel 18	<5	<5
Eksempel 19	<5	<5
Eksempel 21	<5	n.d.
Eksempel 25	53	n.d.

5

Patentkrav

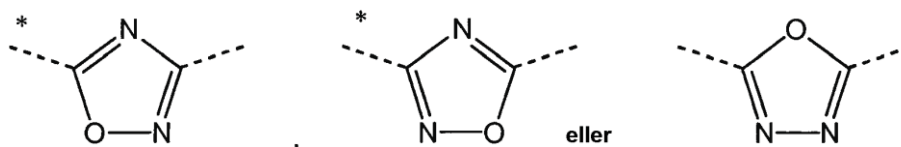
1. Forbindelse med formelen (I),



hvor

5

A representerer



hvor stjernene indikerer bindingen som er bundet til pyridingruppen med formel (I);

R¹ representerer 3-pentyl, 3-metyl-but-1-yl, cyklopentyl eller cykloheksyl;

10

R² representerer metoksy;

R³ representerer 2,3-dihydroksypropoksy, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH, -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH, -NHSO₂CH₃ eller -NHSO₂CH₂CH₃; og

R⁴ representerer etyl eller klor;

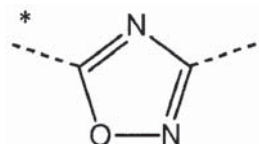
15 eller salter derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor stereosenteret i **R³**-gruppene 2,3-dihydroksypropoksy, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH og -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH er i S-konfigurasjonen eller salter derav.

20

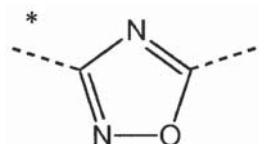
3. Forbindelse ifølge krav 1, hvori stereosenteret i **R**³-gruppene 2,3-dihydroksypropoksy, -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH og -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH er i R-konfigurasjonen eller salter derav.

5 **4.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori **A** representerer



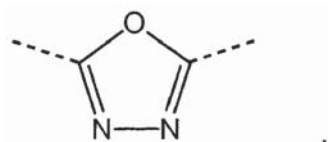
hvori stjernen indikerer bindingen som er bundet til pyridingruppen med formel (I) eller salter derav.

10 **5.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori **A** representerer



hvori stjernen indikerer bindingen som er bundet til pyridingruppen med formel (I) eller salter derav.

15 **6.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvori **A** representerer



eller salter derav.

7. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori **R**¹
20 representerer 3-pentyl eller salter derav.

8. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori **R**¹
representerer 3-metyl-but-1-yl eller salter derav.

25 **9.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori **R**¹
representerer cyklopentyl eller salter derav.

- 10.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 6, hvori **R¹** representerer cykloheksyl eller salter derav.
- 11.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori **R³** representerer 2,3-dihydroksypropoksy eller salter derav.
- 12.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori **R³** representerer -OCH₂-CH(OH)-CH₂-NHCO-CH₂OH eller salter derav.
- 10 **13.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori **R³** representerer -OCH₂-CH(OH)-CH₂N(CH₃)-CO-CH₂OH eller salter derav.
- 14.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori **R³** representerer -NHSO₂CH₃ eller salter derav.
- 15 **15.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 10, hvori **R³** representerer -NHSO₂CH₂CH₃ eller salter derav.
- 16.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori **R⁴** representerer etyl eller salter derav.
- 20 **17.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, hvori **R⁴** representerer klor eller salter derav.
- 25 **18.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:
- (S)-3-(2-Etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-propan-1,2-diol;
- (S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol
- 30 (R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

(S)-3-{4-(5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl)-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

etansulfonsyre {2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-amid;

5 N-[(S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-propyl]-2-hydroksy-acetamid;

N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

10 N-((S)-3-{4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid

N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-N-metyl-acetamid

15 N-(2-klor-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid;

N-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid;

20 (S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

N-((S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid;

25 (S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-propan-1,2-diol;

- N-[(S)-3-(2-etyl-4-{5-[2-metoksy-6-(3-metyl-butyl)-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenoksy)-2-hidroksy-propyl]-2-hidroksy-acetamid;
- 5 N-{2-klor-4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid;
- N-(2-etyl-4-{5-[2-(1-etyl-propyl)-6-metoksy-pyridin-4-yl]-[1,2,4]oksadiazol-3-yl}-6-metyl-fenyl)-metansulfonamid;
- N-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid;
- 10 N-{4-[5-(2-cykloheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid;
- (S)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol
- (R)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;
- 15 N-((S)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hidroksy-propyl)-2-hidroksyacetamid;
- N-((R)-3-{4-[3-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-5-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hidroksy-propyl)-2-hidroksy-acetamid
- 20 (S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;
- (R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;
- N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hidroksy-propyl)-2-hidroksy-acetamid;
- 25 og

N-((R)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,3,4]oksadiazol-2-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-acetamid;

eller salter av disse forbindelsene.

5 **19.** Forbindelse ifølge krav 1, valgt fra gruppen bestående av:

(S)-3-{2-klor-4-[5-(2-cyklogheksyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol;

N-(2-etyl-4-(5-(2-isopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-1,2,4-oksadiazol-3-yl)-6-metyl-fenyl)metansulfonamid;

10 eller salter av disse forbindelsene.

20. Forbindelse ifølge krav 1, som er (S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-propan-1,2-diol eller et salt derav.

15

21. Forbindelse ifølge krav 1, som er N-((S)-3-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenoksy}-2-hydroksy-propyl)-2-hydroksy-N-metyl-acetamid eller et salt derav.

20 **22.** Forbindelse ifølge krav 1, som er N-{2-klor-4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid eller et salt derav.

23. Forbindelse ifølge krav 1, som er N-{4-[5-(2-cyklopentyl-6-metoksy-pyridin-4-yl)-[1,2,4]oksadiazol-3-yl]-2-etyl-6-metyl-fenyl}-metansulfonamid eller et salt derav.

24. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en
30 farmasøytisk akseptabel bærer.

25. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge krav 24, til anvendelse som et medikament.

- 5 **26.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i forebygging eller behandling av sykdommer eller lidelser forbundet med et aktivert immunsystem.

- 27.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23 eller et farmasøytisk
 10 akseptabelt salt derav for forebyggelsen eller behandlingen av sykdommer eller lidelser valgt fra gruppen bestående av avstøtning av transplanterte organer, slik som nyre, lever, hjerte, lunge, pankreas, kornea og hud, transplantat-mot-vert-sykdommer fremkalt av stamcelletransplantasjon; autoimmune syndromer, inklusive revmatoid artritt, multippel sklerose, inflammatorisk tarmsykdom, slik
 15 som Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, psoriasis, psoriatisk artritt, tyroiditt, slik som Hashimotos tyroiditt, uveo-retinitt; atopiske sykdommer, slik som rhinitt, konjunktivitt, dermatitt; astma; type-1-diabetes; autoimmune post-infeksjonssykdommer inklusive revmatisk feber og postinfeksiøs glomerulonefritt; faste tumorer og tumormetastaser.

20

- 28.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse ved forebygging eller behandling av sykdommer eller lidelser som er valgt fra gruppen som omfatter avstøtning av transplanterte organer valgt fra nyre, lever, hjerte og lunge;
 25 transplantat-mot-vert-sykdommer forårsaket av stamcelletransplantasjon; autoimmune syndromer valgt fra revmatoid artritt, multippel sklerose, psoriasis, psoriatisk artritt, Crohns sykdom og Hashimotos tyroiditt og atopisk dermatitt.

- 29.** Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 23, eller et
 30 farmasøytisk akseptabelt salt derav, til anvendelse i forebyggingen eller behandlingen av multippel sklerose eller psoriasis.