

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034912**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.04.06

(21) Номер заявки

201792548

(22) Дата подачи заявки

2016.06.02(51) Int. Cl. **C07D 413/14** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**C07D 413/04** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 9/00** (2006.01)

(54) 4-ГИДРОКСИ-3-(ГЕТЕРОАРИЛ)ПИРИДИН-2-ОНОВЫЕ АГОНИСТЫ APJ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) **62/170,215**(32) **2015.06.03**(33) **US**(43) **2018.06.29**(86) **PCT/US2016/035482**(87) **WO 2016/196771 2016.12.08**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:

**Джонсон Джеймс А., Ким Сун-Хун,
Лоуренс Р. Майкл, Майерс Майкл С.,
Чао Ханьгуань, Филлипс Моник,
Цзян Цзи (US)**

(74) Представитель:

Угрюмов В.М. (RU)(56) Thomas Kappe ET AL.: "Chinolizine und Indolizine, XIV 1 Umlagerungen von Heterocyclen, X 2 Ringumwandlungen von 1-Acyl-2-hydroxy-4-chinolizinonen", Oktober Angenommen, 1 January 1983 (1983-01-01), pages 485-493, XP055290045, Retrieved from the Internet: URL: <http://rd.springer.com/content/pdf/10.1007/BF00798446.pdf> compound 3c

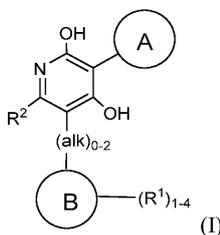
CAO JIANGANG ET AL.: "Targeting Drugs to APJ Receptor: The Prospect of Treatment of Hypertension and Other Cardiovascular Diseases", CURRENT DRUG TARGETS, BENTHAM SCIENCE PUBLISHER, US, vol. 16, no. 2, 1 February 2015 (2015-02-01), pages 148-155, XP009191040, ISSN: 1389-4501 page 152; compound ML233

WO-A2-2006123165

WO-A1-2005097750

WO-A1-2013164769

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



где все переменные определены в описании, и композициям, содержащим любое из таких новых соединений. Эти соединения являются агонистами APJ, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств.

B1**034912****034912 B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/170,215, поданной 3 июня 2015 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством отсылки.

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям 4-гидроксил-3-(гетероарил)пиридин-2-она и их аналогам, которые являются агонистами APJ, композициям, содержащим их, и способам их применения, например, для лечения или профилактики сердечной недостаточности, атеросклероза, ишемической болезни сердца и связанных с ними состояний.

Уровень техники

Сердечная недостаточность (HF) и связанные с ней осложнения составляют значительное бремя болезней в развитых странах с предполагаемым уровнем распространенности 5.700.000 только в Соединенных Штатах (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125 (1):e2-e220 (2012)). Несмотря на значительные успехи в последние два десятилетия, прогноз остается неудовлетворительным, а выживаемость всего лишь ~50% в течение 5 лет после постановки диагноза (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). В дополнение к неудовлетворительному выживанию, ухудшение качества жизни и постоянные госпитализации представляют собой четкую неудовлетворенную медицинскую потребность в разработке новых вариантов лечения.

HF представляет собой клинический синдром, характеризующийся неспособностью сердца доставлять достаточное количество крови и кислорода для удовлетворения метаболических потребностей органов в организме. Основные симптомы, связанные с HF, включают одышку из-за отека легких, патологическая усталость, снижение переносимости физической нагрузки и отеки нижних конечностей. Этиология HF весьма сложна с множественными связанными факторами риска и потенциальными причинами.

К числу ведущих причин HF относятся ишемическая болезнь сердца и сердечная ишемия, острый инфаркт миокарда, врожденные кардиомиопатии и хроническая неконтролируемая гипертензия. HF может развиваться либо остро (функциональное нарушение после инфаркта миокарда), либо как хроническое состояние, характеризующееся длительным неадаптивным ремоделированием сердечной ткани, гипертрофией и сердечной дисфункцией (например, из-за неконтролируемой долговременной гипертонии). Согласно диагностическим критериям и типу желудочковой дисфункции, HF классифицируется на две основные группы: HF с "сниженной фракцией выброса" (HFrEF) или HF с "сохраненной фракцией выброса" (HFpEF). Оба типа связаны с аналогичными признаками и симптомами, но отличаются по типу функциональных нарушений желудочков (Borlaug, B.A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

APJ рецептор (APLNR) и его эндогенный пептидный лиганд апелин были привлечены в качестве важных модуляторов сердечно-сосудистой функции и средств для терапевтического вмешательства при HF (для ознакомления см. Jarr, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10): 1882-1892 (2008)).

Накопленные данные, полученные на доклинических моделях заболеваний и пациентах-людях с сердечной недостаточностью, включали агонизм апелина и APJ, являющийся полезным на фоне HF. У мышей, у которых отсутствует ген апелина или APJ, нарушена сократимость миоцитов (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). У мышей с "выключенным" геном апелина (нокаутных) (KO) с возрастом развивается прогрессирующая сердечная дисфункция и они более восприимчивы к HF в модели трансаортального сужения (ТАС) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). Функциональное нарушение при хронической HF является результатом увеличенной нагрузки на сердце и связано с неадекватным ремоделированием сердца, проявляющимся гипертрофией сердца, повышенным воспалением и интерстициальным фиброзом, что в конечном счете ведет к снижению сердечной деятельности.

Однократный прием апелина увеличивает сердечный выброс у грызунов при нормальных условиях, а также на моделях сердечной недостаточности (Berry, M.F., *Circulation*, 110(11 Suppl. 1):II187-II193 (2004)). Увеличение сердечного выброса является результатом прямого увеличения сократимости сердца и пониженного периферического сосудистого сопротивления в артериальных и венозных руслах (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). Снижение сосудистого сопротивления приводит к сниженной преднагрузке и постнагрузке на сердце и, следовательно, к меньшей рабочей нагрузке (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol*, 470(3):171-175 (2003)). Подобно исследованиям на грызунах, однократная инфузия апелина здоровым людям и пациентам с сердечной недостаточностью приводит к получению сходных гемодинамических реакций с увеличенным сердечным выбросом и повышенным вазодилатационным ответом в периферических и коронарных артериях (Jarr, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Механизмы, лежащие в основе инотропного действия апелина, не совсем понятны, но, как оказывается, отличаются от клинически используемых β 1-адренергических агонистов (добутамин) из-за отсутствия увеличения частоты сердечных сокращений. Вазодилатирующее действие апелина в основном опосредуется с помощью путей эндотелиальной синтазы оксида азота (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001)). Апелин индуцируется в гипоксических условиях, стимулирует ангиогенез и, как было показано, ограничивает распространение инфаркта в моделях ишемии-реперфузии (Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007)).

В дополнение к вышеупомянутым исследованиям, оценивающим однократный прием апелина, в нескольких исследованиях четко продемонстрированы положительные эффекты длительного применения апелина в ряде моделирования хронической HF на грызунах, включая модель ангиотензина II, модель ТАС и крысиную модель соль-чувствительной линии Даля (Siddiquee, K. et al., J. Hypertens., 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., Nature, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. et al., Circ. J., 76(1): 137-144 (2012)). В этих исследованиях длительная инфузия апелина уменьшала сердечную гипертрофию и фиброз миокарда и была связана с улучшением сердечной деятельности.

Появляются генетические данные о том, что полиморфизмы гена APJ связаны с более медленным прогрессированием HF (Sarvani, R. et al., J. Card. Fail, 13(7):521-529 (2007)). Важно отметить, что, хотя экспрессия APJ и апелина может быть уменьшена или значительно варьироваться с прогрессированием HF, сердечно-сосудистые гемодинамические эффекты апелина поддерживаются у пациентов с развитой HF и получающих стандартное лечение (Japp, A.G. et al., Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).

Таким образом, имеется значительное количество доказательств того, что агонизм рецептора APJ играет кардиопротективную роль при HF и будет иметь возможный положительный эффект для пациентов с HF. Очень короткий период полураспада апелина в кровообращении ограничивает его терапевтическую полезность, и, следовательно, существует потребность в агонистах рецептора APJ с улучшенными фармакокинетическим и сигнальным профилем при сохранении или улучшении положительных эффектов эндогенного агониста APJ апелина.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям 4-гидроксилпиридин-2-она и их аналогам, которые полезны в качестве агонистов APJ, включая их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

Соединения по изобретению могут использоваться при лечении и/или профилактике множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ, таких как сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия, диабет и связанные с ними состояния, включая, но не ограничиваясь этим, острый коронарный синдром, ишемию миокарда, гипертонию, легочную гипертензию, коронарный вазоспазм, церебральный вазоспазм, ишемию/реперфузионное повреждение, стенокардию, почечную недостаточность, метаболический синдром и резистентность к инсулину.

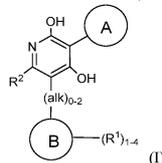
Соединения по изобретению могут применяться в терапии. Соединения по изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ. Соединения по изобретению могут использоваться отдельно, в сочетании с другими соединениями по настоящему изобретению или в комбинации с одним или более другим(и) агентом(ами).

Другие отличительные признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из нижеизложенного подробного описания и формулы изобретения.

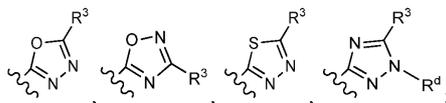
Подробное описание изобретения

I. Соединения по изобретению

В первом аспекте настоящее изобретение относится, *inter alia*, к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где (alk)₀₋₂ представляет собой связь; кольцо А независимо выбрано из



кольцо В независимо выбрано из



и пиридинил;

R¹ независимо выбран из H, галогена, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₆ карбоцикла; и

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила и C_{3-6} циклоалкила; при условии, что когда R^2 представляет собой C_{1-5} алкил, атом углерода, кроме атома углерода, присоединенного непосредственно к пиридиновому кольцу, может быть заменен на O, N и S;

R^3 независимо выбран из $-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ алкила,

$-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,

$-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

$-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 R^c ,

$-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ алкила,

$-(CR^4R^4)_r-R^5$,

$-(CR^4R^4)_r-OR^5$,

$-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ и

$-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 независимо выбран из H, галогена, $N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила; или R^4 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^5 независимо выбран из фенила $-(CH_2)_n-C_{3-10}$ карбоцикла и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, каждый замещен 0-3 R^6 ;

R^6 независимо выбран из H, галогена, =O, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^c , $(CH_2)_n-C_{3-6}$ карбоцикла, замещенного 0-3 R^c и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла;

R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^c , C_{2-6} алкенила; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^c ;

R^b независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^d независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^c независимо выбран из F, Cl, Br и $-(CH_2)_nO$ C_{1-4} алкила;

n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

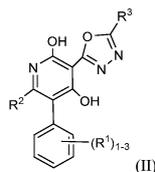
г независимо выбран из 0, 1, 2 и 3; и

r независимо выбран из 0, 1 и 2;

причем "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом; и

причем "гетероарил" предназначен для обозначения стабильных 5-6-членных моноциклических ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, выбранный из группы, состоящей из N, O и S; и причем "арил" обозначает моноциклические или бициклические ароматические C_{6-10} углеводороды.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (II)



или его фармацевтически приемлемой соли, где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$ и C_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила и C_{3-6} циклоалкила; при условии, что когда R^2 представляет собой C_{1-5} алкил, атом углерода, кроме атома углерода, присоединенного непосредственно к пиридиновому кольцу, может быть заменен на O и S;

R^3 независимо выбран из

$-(CR^4R^4)_rC(=O)OC_{1-4}$ алкила,

$-(CR^4R^4)_rNR^aR^a$,

$-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^aR^a$,

$-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 R^c ,

$-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nOC_{1-4}$ алкила,

$-(CR^4R^4)_r-R^5$,

$-(CR^4R^4)_r-OR^5$,

$-(CR^4R^4)_rNR^aC(=O)(CR^4R^4)_nR^5$ и

$-(CR^4R^4)_rC(=O)NR^a(CR^4R^4)_nR^5$;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, $N(C_{1-4}\text{алкил})_2$, OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила; или R^4 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^5 независимо выбран из: фенила, $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ циклоалкила и $-(CH_2)_n$ -гетероцикла, каждый замещен

0-3 R⁶;

R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, CN, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, C₁₋₄алкила, замещенного 0-3 R^c и -(CH₂)_n-гетероциклила;

R^a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, замещенного 0-5 R^c; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^c;

R^b независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила;

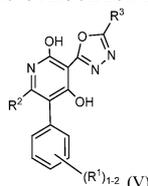
R^c независимо выбран из F, Cl, Br и -(CH₂)_nOC₁₋₄ алкила;

n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

г независимо выбран из 1, 2 и 3; и

p независимо выбран из 0, 1 и 2.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (V)



или его фармацевтически приемлемым солям, где

R¹ независимо выбран из -CH₂OH, -OCH₃, -OCF₃, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ и циклопропила; R² независимо выбран из C₁₋₄ алкила, C₂₋₄ алкенила, C₃₋₆ циклоалкила и CH₂O(CH₂)₁₋₃CH₃;

R³ независимо выбран из

-CH₂C(=O)OC₁₋₄ алкила,

-CH₂NR^aR^a,

-CH₂C(=O)NR^aR^a,

-CH₂NHC(=O)C₁₋₄ алкила, замещенного 0-3 R^c,

-CH₂NR^aC(=O)(CH₂)₀₋₂OC₁₋₄ алкила,

-CH₂-R⁵,

-CH₂-OR⁵,

-CH₂NR^aC(=O)(CH₂)₀₋₂R⁵ и

-CH₂C(=O)NR^a(CH₂)₀₋₂R⁵;

R⁵ независимо выбран из фенила, C₃₋₆ циклоалкила и гетероцикла, каждый замещен 0-3 R⁶;

R⁶ независимо выбран из H, F, Cl, Br, -OR^b, =O, CN, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, C₁₋₄алкила замещенного 0-3 R^c и -(CH₂)_n-гетероциклила;

R^a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, замещенного 0-5 R^c; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^c; n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

Изобретение может быть воплощено в других конкретных формах, не отступая от его сущности или существенных признаков. Настоящее изобретение также охватывает все комбинации альтернативных аспектов изобретения, отмеченных здесь. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения. Кроме того, любые элементы (в том числе определения отдельных переменных) варианта осуществления предназначены для объединения с любыми и всеми другими элементами из любого из вариантов осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его энантиомер, диастереомер или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению имеют значения EC₅₀ ≤ 10 мкМ, определенные с использованием анализа APJ hcAMP, раскрытого здесь, предпочтительно, значения EC₅₀ ≤ 5 мкМ, более предпочтительно, значения EC₅₀ ≤ 1 мкМ, еще более предпочтительно, значения EC₅₀ ≤ 0.5 мкМ, еще более предпочтительно, значения EC₅₀ ≤ 0.1 мкМ, еще более предпочтительно, значения EC₅₀ ≤ 0.01 мкМ.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из любого подмножества перечня соединений, приведенных в качестве примера в настоящей заявке.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из подгруппы, где диапазон эффективных концентраций EC₅₀ APJ hcAMP составляет А.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из подгруппы, где диапазон эффективных концентраций EC₅₀ APJ hcAMP составляет В.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, выбранным из подгруппы, где диапазон эффективных концентраций EC₅₀ APJ hcAMP составляет С.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из нижеследующих:

3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметокси-4-метилфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиридин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(2-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиразин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(феноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиразин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиримидин-5-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(дифтор(фенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,3-бензоксазол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметокси-4-метилфенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3,5-диметил-1 Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 4-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил)

бензонитрил,

6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-(5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{5-[1-(4-хлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(4-фторфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1Н-индазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,

4-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,2-дигидрофталазин-1-он,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[метокси(фенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

3-{5-[2-(1,3-бензоксазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-фтор-3-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1,3-тиазол-5-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-[5-(3,4-дихлорфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[3-(пиразин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-[5-(4-хлорфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)-2-метилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил) пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{5-[(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил] пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{5-[2-(3,4-дихлорфенил)пропан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-метил-1-фенилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[4-(трифторметил)феноксиметил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-[5-(циклогексилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(оксан-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1,3-тиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{3-(трифторметил)фенил}метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил) пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-[5-(3,4-дифторфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{4-(трифторметил)фенил}метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(пиримидин-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
3-{5-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[2-(3,4-дихлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(диметиламино)(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил) пиридин-2,4-диол,
3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил) пиридин-2,4-диол,
3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил}метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
этил 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} ацетат,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
3-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил)-1-метилимидазолидин-2,4-дион,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиперидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
1-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пирролидин-2-он,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-(5-{[5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
3-{5-[(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
3-{5-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
1-(5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пирролидин-2-он,
3-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)имидазолдин-2,4-дион,
1-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-2-он,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
3-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,3-оксазолидин-2-он,
4-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)морфолин-3-он,
трет-бутил 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетат,
1-(5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-2-он,
трет-бутил N-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)карбамат,
трет-бутил N-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N-метилкарбамат,
3-{5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
3-{5-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-(5-{[3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(6-фторпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,

5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-индазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-индазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-индол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-фенилпиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-этилфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-2,4-диол,
 5-[3-(бензилокси)фенил]-6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(метоксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол,
 3-(2-бутил-5-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-4,6-дигидроксипиридин-3-ил)-N-(пропан-2-ил)бензамид,
 6-бутил-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,2-дигидропиридин-2-он,
 3-(2-бутил-4-гидрокси-5-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(пропан-2-ил)бензамид,
 6-бутил-5-(3-циклопропилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
 6-бутил-4-гидрокси-5-(3-метоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
 6-бутил-4-гидрокси-5-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
 6-бутил-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(пирролин-1-ил)фенил]-1,2-дигидропиридин-2-он,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(метиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-N-метил-2-фенилацетамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-3-хлор-N-метилбензамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-2-метоксиацетамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-N-метилпиридин-4-карбоксамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)пиридин-3-карбоксамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-2-хлор-N-метилбензамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-3-хлорбензамид,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-4-хлорбензамид,

(пиперидин-1-ил)этан-1-он,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он,
 N-бутил-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-пентилацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(3-фторазетидин-1-ил)этан-1-он,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этан-1-он,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид,
 3-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-(5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-(5-{[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-(5-{[5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-(5-{[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 1-{5-[6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,2-дигидропиридин-2-он,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 1-(5-[6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)пирролидин-2-он,
 3-{5-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметилфенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диэтилфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-илметил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-(5-{[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-илметил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дигидроксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)

метил]пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 N-{5-[(5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил]пиридин-2-карбоксамид,
 6-бутил-3-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(фениламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол,
 N-{5-[6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил]бензамид,
 N-{5-[6-бутил-2,4-дигидрокси-5-[2-метокси-5-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил]бензамид,
 3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 N-{5-[6-бутил-5-(2,3-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил]бензамид,
 N-{5-[6-(этоксиметил)-2,4-дигидрокси-5-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил]бензамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(пиридин-3-ил)ацетамид,
 2-{5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид,
 N-{1,3-бензотиазол-2-ил}метил]-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(пиридин-3-ил)метил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[2-(4-сульфамойлфенил)этил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[2-(2-хлорфенил)этил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(3-хлорфенил)метил]ацетамид,
 N-бензил-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-метилацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-метил-N-(2-фенилэтил)ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(3-

метил-1Н-пиразол-5-ил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(2-метилфенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(2-хлорфенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[2-(4-хлорфенил)этил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(пиридин-4-ил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-метоксифенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-диметиламино)фенил]метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]ацетамид, 271

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(3-пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-сульфоилфенил)метил]ацетамид,

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол, и

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дигидроксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,

или его стереоизомеру, таутомеру, фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

II. Другие варианты осуществления изобретения

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и, по меньшей мере, одно из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению для получения соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей также дополнительный терапевтический агент(ы). В предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, где дополнительным терапевтическим агентом является, например, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), блокатор Р-адренергических рецепторов, блокатор рецепторов ангиотензина II, диуретик, антагонист альдостерона и дигиталис.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики множественных заболеваний или расстройств, связанных с АРJ или апелиновой активностью, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно, или, необязательно, в сочетании с другим соединением по настоящему изобретению и/или, по меньшей мере, одним другим терапевтическим агентом.

Примеры заболеваний или расстройств, связанных с активностью АРJ и апелина, которые могут быть предотвращены, снижена их частота или пролечены в соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются ими, сердечную недостаточность, такую как острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ADHF), мерцательную аритмию, коронарную недостаточность, заболевание периферических сосудов, атеросклероз, диабет, метаболический синдром, гипертонию, легочную

гипертензию, цереброваскулярные расстройства и их последствия, сердечно-сосудистые заболевания, стенокардию, ишемию, инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реперфузионное повреждение, ангиопластический рестеноз, сосудистые осложнения диабета и ожирения. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, коронарной недостаточности, заболевания периферических сосудов, атеросклероза, диабета, метаболического синдрома, гипертонии, легочной гипертензии, мерцательной аритмии, стенокардии, ишемии, инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, сосудистых осложнений диабета, ожирение, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или, по меньшей мере, одним другим терапевтическим агентом. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики сердечной недостаточности, такой как ADHF, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или, по меньшей мере, одним другим терапевтическим агентом. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики диабета и ожирения, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики гипертонии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики легочной гипертензии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики острого коронарного синдрома и сердечной ишемии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или, необязательно, в комбинации с другим соединением по настоящему изобретению и/или по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в терапии для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ и апелином.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к применению соединения по настоящему изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ и апелином.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ и апелином, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества первого и второго терапевтического агента, где первый терапевтический агент представляет собой соединение по настоящему изобретению. Предпочтительно, второй терапевтический агент, например, является выбранным инотропным агентом, таким как β -адренергический агонист (например, добутамин).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному получению соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к комбинированному получению соединения по настоящему изобретению и дополнительного терапевтического агента(ов) для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии и/или профилактике множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ и апелином. При желании соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или более другими типами сердечно-сосудистых агентов и/или одним или более другими типами терапевтических агентов, которые могут быть введены перорально в одной и той же лекарственной форме, в отдельной лекарственной форме для перорального применения или путем инъ-

екции. Другим типом сердечно-сосудистых средств, которые могут быть необязательно использованы в комбинации с агонистом APJ по настоящему изобретению, могут быть один, два, три или более сердечно-сосудистых средства, вводимые перорально в такой же лекарственной форме, в отдельной лекарственной форме для перорального применения или путем инъекции для получения дополнительной фармакологической пользы. Соединения по настоящему изобретению могут применяться в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(агентами), выбранным из одного или более, предпочтительно, от одного до трех, следующих терапевтических средств: антигипертензивные средства, ингибиторы АСЕ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов, блокаторы Р-адренергических рецепторов, диуретики, вазорелаксационные средства, такие как нитраты, антиатеросклеротические средства, антидислипидемические средства, антидиабетические средства, антигипергликемические средства, антигиперинсулинемические средства, антитромботические средства, антиретинопатические средства, антиневропатические средства, антинефропатические средства, антиишемические средства, блокаторы кальциевых каналов, средства против ожирения, антигиперлипидемические средства, антигипертриглицеридемические средства, антигиперхолестеринемические средства, антирестенозные средства, антипанкреатические средства, средства, снижающие уровень липидов, аноректические средства, средства, улучшающие память, средства против деменции, стимуляторы когнитивной функции, средства подавления аппетита, средства для лечения сердечной недостаточности, средства для лечения периферических артериальных заболеваний, средства для лечения злокачественных опухолей и противовоспалительные средства.

В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент(ы), используемый в комбинированных фармацевтических композициях, или комбинированных способах, или комбинированных применениях, выбран из одного или более, предпочтительно, от одного до трех, следующих терапевтических агентов при лечении сердечной недостаточности: ингибиторы АСЕ, Р-блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитраты, соединения дигиталиса, инотропные агенты.

Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отступления от его сущности или его существенных признаков. Данное изобретение охватывает все комбинации предпочтительных аспектов изобретения, описанных здесь. Следует понимать, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также следует понимать, что каждый отдельный элемент этих вариантов осуществления является его собственным независимым вариантом осуществления. Кроме того, любой элемент варианта осуществления предназначен для объединения с любым и всеми другими элементами из любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

III. Химия

Во всей спецификации и прилагаемой формуле изобретения приведенная химическая формула или наименование должны охватывать все их стерео- и оптические изомеры и рацематы, где такие изомеры существуют. Если не указано иное, все хиральные (энантиомерные и диастереомерные) и рацемические формы входят в объем изобретения. В соединениях также может присутствовать множество геометрических изомеров двойных связей C=C, двойных связей C=N, кольцевых систем и тому подобное, и все такие стабильные изомеры рассматриваются в настоящем изобретении. Геометрические изомеры цис- и транс- (или E- и Z-) соединений по настоящему изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или как разделяемые изомерные формы. Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Оптически активные формы могут быть получены путем повторного растворения рацемических форм или путем синтеза из оптически активных исходных материалов. Все процессы, используемые для получения соединений по настоящему изобретению, и промежуточные продукты, полученные в их ходе, считаются частью настоящего изобретения. Когда получают энантиомерные или диастереомерные продукты, то они могут быть разделены обычными способами, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. В зависимости от условий процесса конечные продукты по настоящему изобретению получают либо в свободной (нейтральной), либо в форме соли. Как свободная форма, так и соли этих конечных продуктов входят в объем изобретения. Если это желательно, одна форма соединения может быть преобразована в другую форму. Свободное основание или кислота могут быть преобразованы в соль; соль может быть превращена в свободное соединение или другую соль; смесь изомерных соединений по настоящему изобретению может быть разделена на отдельные изомеры. Соединения по настоящему изобретению, их свободная форма и соли, могут существовать в нескольких таутомерных формах, в которых атомы водорода переносятся на другие части молекул, и химические связи между атомами молекул последовательно перегруппировываются. Следует понимать, что все таутомерные формы, если они могут существовать, включены в настоящее изобретение.

В контексте настоящего документа термин "алкил" или "алкилен" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с прямой, так и с разветвленной цепью, содержащей конкретное число атомов углерода. Например, "C₁ - C₁₂ алкил" или "C₁₋₁₂ алкил" (или алкилен) пред-

назначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} и C_{12} алкильных групп; " C_4 - C_{18} алкил" или " C_{4-18} алкил" (или алкилен) предназначен для включения C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} и C_{18} алкильных групп. Дополнительно, например, " C_1 - C_6 алкил" или " C_{1-6} алкил" обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа может быть незамещенной

или замещенной, по меньшей мере, одним атомом водорода, заменяемым другой химической группой. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил). Когда используется термин " C_0 алкил" или " C_0 алкилен", он предназначен для обозначения прямой связи. "Алкенил" или "алкенилен" предназначен для включения углеводородных цепей или прямой, или разветвленной конфигурации с указанным числом атомов углерода и одной или более, предпочтительно, от одной до двух углерод-углеродных двойных связей, которые могут иметь место в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, " C_2 - C_6 алкенил" или " C_{2-6} алкенил" (или алкенилен), предназначен для включения алкенильных групп C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 . Примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил, 5-гексенил, 2-метил-2-пропенил и 4-метил-3-пентенил.

"Алкинил" или "алкинилен" предназначен для включения углеводородных цепей как с прямой, так и с разветвленной конфигурацией, содержащих одну или более, предпочтительно, от одной до трех углерод-углеродных тройных связей, которые могут иметь место в любой стабильной точке вдоль цепи. Например, " C_2 - C_6 алкинил" или " C_{2-6} алкинил" (или алкинилен), предназначен для включения алкинильных групп C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 ; таких как этинил, пропирил, бутинил, пентинил и гексинил.

Когда используется термин "углеводородная цепь", он предназначен для включения "алкила", "алкенила" и "алкинила", если не указано иное.

Термин "алкокси" или "алкилокси" относится к группе -О-алкил. Например, " C_1 - C_6 алкокси" или " C_{1-6} алкокси" (или алкилокси) предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 и C_6 алкокси групп. Примеры алкоксигрупп включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси и изопропокси) и трет-бутокси. Аналогично, "алкилтио" или "тиоалкокси" представляет собой алкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, метил-S- и этил-S-. "Гало" или "галоген" включает фтор, хлор, бром и йод. "Галоалкил" предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих указанное количество атомов углерода, замещенных 1 или более галогенами. Примеры галоалкила включают, но не ограничиваются ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил, пентахлорэтил, 2,2,2-трифторэтил, гептафторпропил и гептахлорпропил. Примеры галоалкила также включают "фторалкил", который предназначен для включения насыщенных алифатических углеводородных групп как с разветвленной, так и с прямой цепью, имеющих указанное количество атомов углерода, замещенных 1 или более атомами фтора.

"Галоалкокси" или "галоалкилокси" представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через кислородный мостик. Например, термин " C_{1-6} галоалкокси" предназначен для включения C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , и C_6 галоалкокси групп. Примеры галоалкокси включают, но не ограничиваются ими, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси и пентафтортокси. Аналогично, "галоалкилтио" или "тиогалоалкокси" представляет собой галоалкильную группу, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, присоединенную через серный мостик; например, трифторметил-S- и пентафторэтил-S-.

Термин "циклоалкил" относится к циклическим алкильным группам, включая моно-, би- или полициклические кольцевые системы. Например, " C_3 - C_6 циклоалкил" или " C_{3-6} циклоалкил" предназначен для включения C_3 , C_4 , C_5 и C_6 циклоалкильных групп. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и норборнил. В определение "циклоалкил" включены разветвленные циклоалкильные группы, такие как 1-метилциклопропил и 2-метилциклопропил. Термин "циклоалкенил" относится к циклическим алкенильным группам. C_{4-6} циклоалкенил предназначен для включения C_4 , C_5 и C_6 циклоалкенильных групп. Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил.

Используемый здесь термин "карбоцикл", "карбоциклил" или "карбоциклический остаток" означает любое стабильное 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- или 13-членное бициклическое или трициклическое углеводородное кольцо, любое из которых может быть насыщенным, частично ненасыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Примеры таких карбоциклов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклобутенил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептенил, циклогептил, циклогептенил, адамантил, циклооктил, циклооктенил, циклооктаденил, [3.3.0]бициклооктан, [4.3.0]бициклононан, [4.4.0]бициклодекан (декалин), [2.2.2]бициклооктан, флуоренил, фенил, нафтил, инданил, адамантил, антраценил и тетрагидронафтил (тетралин). Как показано выше, мостиковые кольца также включены в определение карбоцикла (например, [2.2.2]бициклооктан). Предпочтительные карбоциклы, если не указано иное, представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, фенил, инданил и тетрагидронафтил. Когда

используется термин "карбоцикл", он предназначен для включения термина "арил". Мостиковое кольцо встречается, когда один или более, предпочтительно, от одного до трех атомов углерода связывают два несмежных атома углерода. Предпочтительными мостиками являются один или два атома углерода. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для этого кольца, также могут присутствовать на мостике. Используемый здесь термин "бициклический карбоцикл" или "бициклическая карбоциклическая группа" означает стабильную 9- или 10-членную карбоциклическую кольцевую систему, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой бензольное кольцо, конденсированное со вторым кольцом; и второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное углеродное кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Бициклическая карбоциклическая группа может быть присоединена к ее боковой группе при любом атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Бициклическая карбоциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена на любом атоме углерода, если полученное в результате соединение является стабильным. Примерами бициклической карбоциклической группы являются, но не ограничиваются ими, нафтил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил и инданил.

"Арильные" группы относятся к моноциклическим или бициклическим ароматическим углеводородам, включая, например, фенил и нафтил. Арильные фрагменты хорошо известны и описаны, например, в Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 15th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (2007). "C₆₋₁₀ арил" относится к фенилу и нафтилу. Используемый здесь термин "бензил" относится к метильной группе, в которой один из атомов водорода заменен на фенильную группу.

Используемый здесь термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным и содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (то есть, N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит в результате к стабильной структуре. Описанные здесь гетероциклические кольца могут быть замещены на атоме углерода или на атоме азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Азот в гетероцикле может быть необязательно кватернизирован. Предпочтительно, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не являются смежными друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле было не более 1. Когда используется термин "гетероцикл", предполагается включение гетероарила.

Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, акридинил, азетидинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензотиазазолил, бензимидазолинил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-6]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, имидазоллопиридинил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изотиазолопиридинил, изоксазолил, изоксазоллопиридинил, метилendioксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазоллопиридинил, оксазолидинилперимидинил, оксиндолил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолопиридинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазолил, пиридоимидазолил, пиридотиазолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2-пирролидонил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетразолил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиазолопиридинил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Примеры от 5- до 10-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, триазолил, бензимидазолил, 1H-индазолил,

бензофуранил, бензотиофуранил, бензтетразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, бензоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензтиазолил, бензизотиазолил, изатиноил, изохинолинил, октагидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, изоксазолпиридинил, хиназолинил, хинолинил, изотиазолопиридинил, тиазолопиридинил, оксазолпиридинил, имидазолопиридинил и пиразолопиридинил.

Примеры от 5- до 6-членных гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, пиперазинил, пиперидинил, имидазолил, имидазолидинил, индолил, тетразолил, изоксазолил, морфолинил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил и триазолил. Также включены конденсированные кольца и спиросоединения, содержащие, например, вышеуказанные гетероциклы.

Используемый здесь термин "бициклический гетероцикл" или "бициклическая гетероциклическая группа" предназначен для обозначения стабильной 9- или 10-членной гетероциклической кольцевой системы, которая содержит два конденсированных кольца и состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Из двух конденсированных колец одно кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее 5-членное гетероарильное кольцо, 6-членное гетероарильное кольцо или бензольное кольцо, каждое из которых конденсировано со вторым кольцом. Второе кольцо представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным, и содержит 5-членный гетероцикл, 6-членный гетероцикл или карбоцикл (при условии, что первое кольцо не является бензольным, когда второе кольцо представляет собой карбоцикл).

Бициклическая гетероциклическая группа может быть присоединена к ее боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре. Бициклическая гетероциклическая группа, описанная здесь, может быть замещена на атоме углерода или азота, если полученное в результате соединение является стабильным. Является предпочтительным, когда общее количество атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то эти гетероатомы не смежны друг с другом. Предпочтительно, чтобы общее количество атомов S и O в гетероцикле составляло не более 1.

Примерами бициклической гетероциклической группы являются, но не ограничиваются ими, хинолинил, изохинолинил, фталазинил, хиназолинил, индолил, изоиндолил, индолинил, 1Н-индазолил, бензимидазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензофуранил, хроманил, 1,2,3,4-тетрагидрохиноксалинил и 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил.

Используемый здесь термин "ароматическая гетероциклическая группа" или "гетероарил" предназначен для обозначения стабильных моноциклических и полициклических ароматических углеводородов, которые включают, по меньшей мере, один гетероатомный кольцевой член, такой как сера, кислород или азот. Гетероарильные группы включают, без ограничения, пиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, фурил, хинолил, изохинолил, тиенил, имидазолил, тиазолил, индолил, пирролил, оксазолил, бензофурил, бензотиенил, бензтиазолил, бензоксазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, индазолил, 1,2,4-тиадиазолил, изотиазолил, пуринил, карбазолил, бензимидазолил, индолинил, бензодиоксоланил и бензодиоксан. Гетероарильные группы являются замещенными или незамещенными. Атом азота является замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другой заместитель, если он определен). Гетероатомы азот и сера могут быть необязательно окислены (то есть, N→O и S(O)_p, где p равно 0, 1 или 2).

Примеры от 5- до 6-членных гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, пиразинил, имидазолил, имидазолидинил, тетразолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, оксазолидинил, тиадиазинил, тиадиазолил, тиазолил, триазинил, и триазолил.

Мостиковые кольца также включены в определение гетероцикла. Мостиковое кольцо образуется, когда один или более, предпочтительно, один-три атома (то есть, C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Примеры мостиковых колец включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Следует отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. Когда кольцо является мостиковым, заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике. Термин "противоион" используется для представления отрицательно заряженных частиц, таких как хлорид, бромид, гидроксид, ацетат и сульфат, или положительно заряженных частиц, таких как натрий (Na⁺), калий (K⁺), аммоний (R_nNH_m⁺, где n = 0-4 и m = 0-4) и тому подобное.

Когда в кольцевой структуре используется пунктирное кольцо, это означает, что кольцевая структура может быть насыщенной, частично насыщенной или ненасыщенной. Используемый здесь термин "защитная группа амина" обозначает любую группу, известную в области органического синтеза для защиты аминных групп, которая является устойчивой к сложноэфирному восстановителю, дизамещенному гидразину, R4-M и R7-M, нуклеофилу, гидразин-восстановителю, активатору, сильноному основанию, стериически затрудненному аминному основанию и циклизующему агенту. Такие защитные группы амины, соответствующие этим критериям, включают перечисленные в Wuts, P.G.M. et. al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007) и *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic

Press, New York (1981), раскрытие которых включено в настоящее описание посредством ссылки. Примеры защитных групп амина включают, но не ограничиваются ими, следующие: ацильные группы, такие как формил, трифторацетил, фталил и *p*-толуолсульфонил; (2) ароматические карбаматные, такие как бензилоксикарбонил (Cbz) и замещенные бензилоксикарбонилы, 1-(*p*-бифенил)-1-метилэтоксикарбонил и 9-флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc); (3) алифатические карбаматные, такие как трет-бутилоксикарбонил (Boc), этоксикарбонил, диизопропилметоксикарбонил и аллилоксикарбонил; (4) циклические алкилкарбаматы, такие как циклопентилоксикарбонил и адамантилоксикарбонил; (5) алкилы, такие как трифенилметил и бензил; (6) триалкилсилан, такой как триметилсилан; (7) тиолсодержащие типы, такие как фенилтиокарбонил и дитиасукциноил; и (8) алкилы, такие как трифенилметил, метил и бензил; и замещенные алкилы, такие как 2,2,2-трихлорэтил, 2-фенилэтил и трет-бутил; и триалкилсилан, такой как триметилсилан.

Как упоминалось здесь, термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода заменен на неводородную группу, при условии, что нормальные валентности сохраняются и что замещение приводит к стабильному соединению. Кольцевые двойные связи, используемые здесь, представляют собой двойные связи, которые образуются между двумя смежными кольцевыми атомами (например, C=C, C=N или N=N).

В случаях, когда имеются атомы азота (например, амины) в соединениях по настоящему изобретению, они могут быть преобразованы в N-оксиды путем обработки окислителем (например, mCPBA и/или перекисью водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается что указанные и заявленные атомы азота охватывают как указанный азот, так и производное его N-оксида (N→O).

Когда любая переменная встречается более одного раза в любом элементе или формуле соединения, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Так, например, если показано, что группа является замещенной 0-3 R, то указанная группа может быть необязательно замещена до трех R группами, и в каждом случае R выбран независимо от определения R.

Когда показано, что связь с заместителем пересекает связь, соединяющую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом на кольце. Когда заместитель приведен без указания атома, через который такой заместитель присоединен к остальной части соединения данной формулы, тогда такой заместитель может быть связан через любой атом в таком заместителе.

Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Фраза "фармацевтически приемлемый" используется здесь для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках медицинской точки зрения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и/или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных групп, таких как амины; и щелочные или органические соли кислотных групп, таких как карбоновые кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают обычно применяемые нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычно применяемые нетоксичные соли включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как соляная, бромисто-водородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, памоевая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, шавелевая и изэтионовая, и т. п.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или щелочных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси; обычно предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни подходящих солей содержатся в Allen, Jr., L.V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), раскрытие которого включено в настоящее описание посредством ссылки.

Кроме того, соединения формулы I могут иметь пролекарственные формы. Любое соединение, которое будет преобразовано *in vivo* с получением биоактивного агента (то есть, соединения Формулы I), является пролекарством в рамках объема и сущности изобретения.

Различные виды пролекарств хорошо известны в данной области. Примеры таких производных пролекарств смотри в:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), и Widder, K. et. al, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et. al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, U., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1 -38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et. al., J. Pharm. Sci, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et. al., Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984); и
- f) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Соединения, содержащие карбоксигруппу, могут образовывать физиологически гидролизуемые сложные эфиры, которые выполняют функцию пролекарств путем гидролиза в организме с образованием соединений Формулы I *per se*. Такие пролекарства предпочтительно вводятся перорально, так как гидролиз во многих случаях происходит главным образом под воздействием пищеварительных ферментов. Парентеральное введение может быть использовано, когда сложный эфир сам по себе является активным, или в тех случаях, когда гидролиз происходит в крови. Примеры физиологически гидролизуемых сложных эфиров соединений формулы I включают C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилбензил, 4-метоксибензил, инданил, фталил, метоксиметил, C₁₋₆алканоилокси-C₁₋₆алкил (например, ацетоксиметил, пивалоилоксиметил или пропионилоксиметил), C₁₋₆алкоксикарбонилокси-C₁₋₆алкил (например, метоксикарбонилоксиметил или этоксикарбонилоксиметил, глицилоксиметил, фенилглицилоксиметил, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил)-метил) и другие, хорошо известные физиологически гидролизуемые сложные эфиры, используемые, например, в области техники пенициллина и цефалоспорины. Такие сложные эфиры могут быть получены общепринятыми способами, известными в данной области.

Получение пролекарств хорошо известно в данной области и описано, например, в King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (2nd Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et. al., Fudpolysis in Drug and Prodrug Metabolism.

Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3rd Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают такие атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничений изотопы водорода включают дейтерий и тритий, изотопы углерода включают ¹³C и ¹⁴C. Изотопно-меченые соединения по изобретению обычно могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области или способами, аналогичными описанным здесь, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо не меченного реагента, используемого в противном случае.

Термин "сольват" обозначает физическую ассоциацию соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, как органическими, так и неорганическими. Такая физическая ассоциация включает водородное связывание. В некоторых случаях сольват будет возможно выделить, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Молекулы растворителя в сольвате могут присутствовать в регулярном расположении и/или в неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя. "Сольват" охватывает сольваты как растворные, так и разделимые. Примеры сольватов включают, но не ограничиваются ими, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Способы сольватации обычно известны в данной области.

Сокращения, используемые здесь, определяются следующим образом: "1×" для однократно, "2×" для двукратно, "3×" для трехкратно, "°C" для градусов Цельсия, "eq" для эквивалента или эквивалентов, "g" для грамма или граммов, "mg" для миллиграмма или миллиграммов, "L" для литра или литров, "mL" для миллилитра или миллилитров, "μL" для микролитра или микролитров, "N" для нормальности, "M" для молярности, "mmol" для миллимоля или миллимолей, "min" для минут или мин, "h" для часа или ч, "rt" для комнатной температуры, "RT" для времени удерживания, "atm" для атмосферы, "psi" для фунтов на квадратный дюйм, "conc." для концентрации, "aq" для "водной", "sat" или "sat'd" для насыщенности, "MW" для молекулярной массы, "mp" для температуры плавления, "MS" или "Mass Spec" для масс-спектрометрии, "ESI" для масс-спектрометрии с электрораспылительной ионизацией, "HR" для высокого разрешения, "HRMS" для масс-спектрометрии высокого разрешения, "ЖХ/МС" для масс-спектрометрии для жидкостной хроматографии, "HPLC" для жидкостной хроматографии высокого давления, "RP HPLC" для HPLC с обратной фазой, "TLC" или "tlc" для тонкослойной хроматографии, "ЯМР" для ядерной магнитно-резонансной спектроскопии, "nOe" для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, "H" для протона, "δ" для дельта, "s" для синглета, "d" для дублета, "t" для триплета, "q" для квартета, "m" для мультиплета, "br" для уширенного, "Гц" для герц и "a", "P", "R", "S", "E", "Z" и "ee" представляют собой стереохимические обозначения, знакомые специалисту в данной области техники.

AcOH или HOAc	уксусная кислота
ACN	ацетонитрил
Alk	алкил
BBr ₃	трибромид бора
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Реагент BOP	бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфоний гексафторфосфат
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -бутанол
Cbz	карбобензилокси
CDCl ₃	дейтеро-хлороформ
CD ₃ OD	дейтеро-метанол
CDI	1,1'-карбонилдиимдазол
CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN	ацетонитрил
CHCl ₃	хлороформ
CO ₂	диоксид углерода
DCM	дихлорметан
DIEA, DIPEA или Hunig's base	диизопропилэтиламин основание Хунига
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид
Et	этил
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HCl	соляная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
K ₂ CO ₃	карбонат калия
K ₂ HPO ₄	гидрофосфат калия
ЖХ/МС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
LG	замещаемая группа
Me	метил
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaHCO ₃	гидрокарбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OAc	ацетат аммония
Pd(OAc) ₂	палладий (II) ацетат
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)

PG	защитная группа
Ph	фенил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
<i>i</i> -PrOH или IPA	изопропанол
Rt	время удерживания
SiO ₂	оксид кремния
SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TiCl ₄	тетрахлорид титана
T3P®	1-пропанфосфоновой кислоты циклический ангидрид

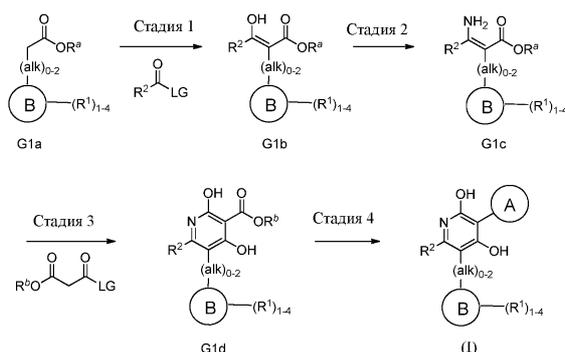
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены несколькими способами, известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, совместно со способами синтеза, известными специалистами в данной области химии, или их вариациями, после того, как они были оценены специалистами в данной области. Предпочтительные способы включают, но не ограничиваются ими, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе или смеси растворителей, подходящем для реагентов и материалов, используемых и подходящих для проведения преобразований. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональность, присутствующая в молекуле, должна соответствовать предлагаемым преобразованиям. Это иногда потребует решения изменить порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему процесса относительно другой для получения целевого соединения по изобретению.

Новые соединения по данному изобретению могут быть получены с использованием реакций и способов, описанных в этом разделе. Кроме того, при описании способов синтеза, описанных ниже, следует понимать, что все предлагаемые условия реакций, включая выбор растворителя, реакционной среды, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедур обработки, выбираются как стандартные для этой реакции, которая должна быть без труда распознаваема специалистом в данной области техники. Ограничения в отношении заместителей, которые совместимы с условиями реакции, будут очевидны для специалиста в данной области, и в этом случае следует использовать альтернативные способы.

Синтез

Соединения формулы (I) могут быть получены путем иллюстративных способов, описанных в следующих схемах и демонстрационных примерах, а также путем соответствующих опубликованных литературных способов, которые используются специалистом в данной области. Иллюстративные реагенты и методики для этих реакций представлены ниже и в рабочих примерах. Защита и снятие защиты в нижеприведенных способах могут выполняться с помощью методик, общеизвестных в данной области техники (смотри, например, Wuts, P.G.M. et. al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4th Edition, Wiley (2007)). Общие методики органического синтеза и трансформации функциональных групп приведены в: Trost, B.M. et. al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et. al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. 6th Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al, eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2nd Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999), и ссылках в них. Соединения Формулы (I) могут быть получены как описано на схеме 1.

Схема 1



Стадия 1 описывает получение соединений формулы G1b путем конденсации сложного эфира формулы G1a с кислотой R²CO-LG, где LG представляет собой уходящую группу (такую как галогены и тому подобное). Предпочтительными растворителями являются простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное) и полярные апротонные растворители (такие как N,N-диметилформамид). Предпочтительными основаниями являются амиды металлов (такие как бис(триметилсилил)амид лития и диизопропиламид лития, и тому подобное) и гидриды металлов (такие как гидрид натрия и тому подобное). Стадия 2 описывает получение соединений формулы G1c путем конденсации соединений формулы G1b с аммиаком. Предпочтительными источниками аммиака являются аммиак (газообразный) или его соли (такие как амцетат аммония, формиат аммония и тому подобное). Предпочтительными растворителями являются спирты (такие как метанол, этанол и тому подобное).

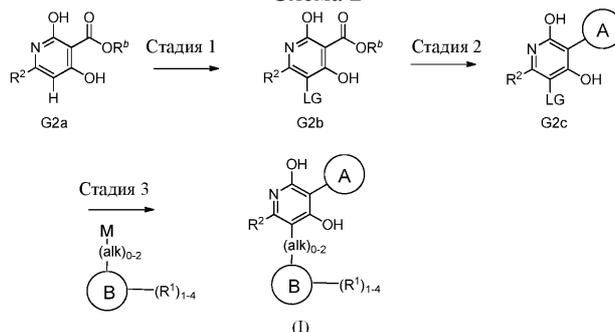
Стадия 3 описывает получение пиридиновых соединений формулы G1d из соединений формулы G1c путем конденсации с производными малоната R^bOCOCH₂CO-LG, где LG представляет собой уходящую группу (такую как галогены или алкоксиды, такие как этоксид и тому подобное) в присутствии основания. Процесс можно выполнить за одну стадию или поэтапно. Предпочтительными растворителями для первой стадии двухстадийного процесса являются галогенированные растворители (такие как DCM и тому подобное), простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное) и вода. Предпочтительными основаниями для первой стадии двухстадийного процесса являются третичные амины (такие как TEA, DIEA и тому подобное) и карбонаты, бикарбонаты, гидроксиды щелочных металлов (такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, гидроксид натрия и тому подобное). Предпочтительными растворителями для второй стадии и для одностадийного процесса являются спирты (такие как MeOH и EtOH и тому подобное). Предпочтительными основаниями для второй стадии и для одностадийного процесса являются алкоксиды щелочных металлов (такие как этоксид натрия и тому подобное).

Стадия 4 описывает получение соединений формулы (I) путем преобразования сложного эфира соединений формулы G1d в гетероцикл ®. Преобразование соединений формулы G1d в соединения формулы (I) может быть осуществлено в одну стадию или в несколько этапов, в зависимости от гетероцикла ®. Сложный эфир формулы G1d может быть конденсирован беспримесно с N'-гидроксиимидамидом с получением 1,2,4-оксадиазола за одну стадию.

Альтернативно, в двухстадийном способе сложный эфир формулы G1d может быть конденсирован с гидразином в присутствии спиртовых растворителей (таких как метанол и тому подобное) с образованием гидразида, затем гидразид конденсирован с кислотой в присутствии дегидратирующих реагентов (например, таких как T3P®, EDC и тому подобное) и инертного растворителя (такой как диоксан, EtOAc и тому подобное) с получением 1,3,4-оксадиазола. Альтернативно, гидразид может быть конденсирован с имидатом в спиртовых растворителях (таких как изопропанол и тому подобное) в присутствии третичных аминов (таких как TEA, DIEA и т.п.) с получением 1,3,4-триазола.

Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены, как описано на схеме 2.

Схема 2



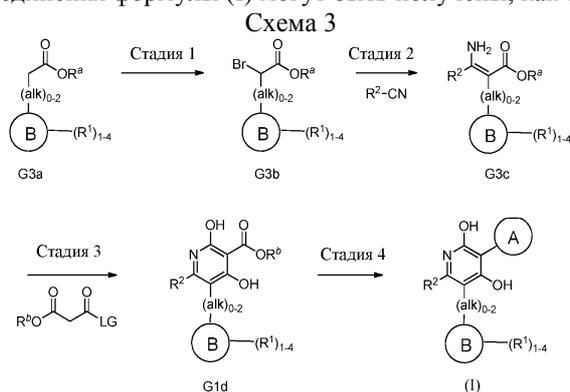
Стадия 1 описывает получение соединений формулы G2b из соединения формулы G2a (полученного, как описано в W2007/197478), где LG представляет собой уходящую группу (такую как галогены,

предпочтительно, бром). Предпочтительными реагентами, имеющими в своем составе уходящую группу, являются источники брома (такие как элементарный бром и NBS и тому подобное). Предпочтительными растворителями являются галогенированные растворители (такие как DCM и тому подобное).

Стадия 2 описывает получение соединения формулы G2c из соединения формулы G2b и является аналогичной стадии 4 в схеме 1.

Стадия 3 описывает получение соединений формулы (I) путем сочетания металлоорганического реагента $M-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$ с соединением формулы G2c.

Металлоорганический реагент $M-(alk)_{0-2}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$ предпочтительно получают реакцией алкилборановой кислоты или сложного эфира $B(OR)_{2-(alk)_{0-2}}-\text{B}-(R^1)_{1-4}$, R = H или алкил, с катализатором на основе переходного металла (таким как $Pd(PPh_3)_4$ и $Pd(OAc)_2$ и тому подобное). Предпочтительными растворителями являются простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное), апротонные растворители (такие как толуол и тому подобное) и вода. Предпочтительными основаниями являются карбонаты, бикарбонаты щелочных металлов (такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия и тому подобное). Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены, как описано на схеме 3.



Стадия 1 описывает получение соединений формулы G3b путем бромирования сложного эфира формулы G3a. Предпочтительными источниками брома являются элементарный бром и NBS, и тому подобное. Предпочтительными растворителями являются простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное). Предпочтительными основаниями являются амиды металлов (такие как бис(триметилсилил)амид лития и диизопропиламид лития, и тому подобное) и гидриды металлов (такие как гидрид натрия и тому подобное). Стадия 2 описывает получение соединений формулы G3c из соединений формулы G3b путем конденсации с нитрилом R^2-CN в присутствии переходного металла. Предпочтительным переходным металлом является цинк, и может быть использован сокатализатор (оксид цинка, алкилсульфоновые кислоты и тому подобное). Могут быть использованы инертные растворители, такие как простые эфиры (такие как тетрагидрофуран, диоксан и т.п.) и апротонные растворители (такие как толуол и тому подобное), предпочтительно, реакцию проводят в беспримесных условиях.

Стадия 3 описывает получение соединения формулы G3d из соединения формулы G2c и является аналогичной стадии 3 на Схеме 1.

Стадия 3 описывает получение соединения формулы (I) из соединения формулы G3d и является аналогичной стадии 4 на схеме 1.

IV. Биология

Рецептор APJ был обнаружен в 1993 году в виде орфанного рецептора, сопряженного с G-белком (GPCR), и впоследствии было обнаружено, что он распознает пептид апелин в качестве своего эндогенного лиганда. Он относится к классу A GPCR и имеет классическую 7-трансмембранную доменную структуру, демонстрирующую наибольшую гомологию последовательности с рецептором ангиотензина AT1 (для ознакомления см. Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342 (2010)). APJ экспрессируется в широком спектре периферических тканей и ЦНС и имеет относительно высокую экспрессию в плаценте, миокарде, сосудистых эндотелиальных клетках, клетках гладкой мускулатуры, а также кардиомиоцитах (Klein, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2):198-211(2005)). Пептид апелин был первоначально идентифицирован в экстракте желудка крупного рогатого скота и остается до настоящего времени единственным известным эндогенным лигандом и агонистом рецептора APJ (Tatemoto, K. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 255:471-476 (1998)). Тканевая экспрессия гена апелина отражает картину экспрессии APJ и, как полагают, действует аутокринным или паракринным способом, что часто иллюстрируется ссылкой на "систему апелин-APJ". Ген апелина кодирует 77 аминокислотный пептид-предшественник, который расщепляется с образованием зрелого секретируемого пептида, подвергающегося дальнейшему протеолитическому расщеплению с образованием более коротких C-концевых фрагментов. Апелин-36, -17 и -13 представляют собой основные активные формы с пироглутаматизированной формой апелина-13, являющейся наиболее стабильной и наиболее распространенной формой, присутствующей в сердечной ткани (Maguire, J.J. et al., *Hypertension*, 54(3): 598-604 (2009)). Апелин обладает очень коротким перио-

дом полураспада в кровообращении, который, по оценкам, составляет менее 5 минут (Jarr, A.G et. al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Известно, что активация рецептора APJ ингибирует стимулированные форсколином уровни циклического АМФ (цАМФ) при чувствительности коклюшного токсина, что указывает на связывание с белками Gi. Сообщалось, что аффинность связывания аполинов и значений EC₅₀ в анализе цАМФ находится в субнанолярном диапазоне (для ознакомления см. Pitkin, S.L. et.al, *Pharmacol. Rev.*, 62(3):331-342(2010)). В дополнение к ингибированию цАМФ активация рецептора APJ также приводит к накоплению Р-аррестина, интернализации рецептора и активации внеклеточно-регулируемых киназ (ERK) (для ознакомления см. Kleinz, J.M. et. al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211 (2005)). Какие из этих сигнальных механизмов способствуют модулированию физиологических действий аполина, в настоящее время неясно. Было показано, что рецептор APJ взаимодействует с рецептором AT1. В то время как аполин не связывает AT1, а ангиотензин II не связывает APJ, было предположено, что некоторые физиологические действия аполина опосредуются, по меньшей мере, частично, функциональным антагонизмом пути рецептора ангиотензина II и AT1 (Chun, A. J. et. al., *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008)).

Также желательно и предпочтительно выявлять соединения с преимущественными и улучшенными характеристиками по сравнению с известными лечебными средствами для HF в одной или более из следующих категорий, которые приведены в качестве примеров и не предназначены для ограничения: (a) фармакокинетические свойства, включая пероральную биодоступность, период полувыведения и клиренс; (b) фармацевтические свойства; (c) требования к дозированию; (d) факторы, снижающие характеристики пиковой нагрузки концентрации лекарства в крови; (e) факторы, которые увеличивают концентрацию активного лекарственного средства у рецептора; (f) факторы, снижающие подверженность клиническим межлекарственным взаимодействиям; (g) факторы, которые снижают вероятность неблагоприятных побочных эффектов, включая избирательность по сравнению с другими биологическими мишенями; и (h) улучшенный терапевтический индекс. Используемый здесь термин "пациент" охватывает все виды млекопитающих. Используемый здесь термин "субъект" относится к любому человеческому или нечеловеческому организму, который может потенциально выиграть от лечения агонистом APJ. Приводимые в качестве примера субъекты включают людей любого возраста с факторами риска развития сердечной недостаточности и ее осложнений, стенокардии, ишемии, сердечной ишемии, инфаркта миокарда, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, гипертонии, сосудистых осложнений диабета, ожирения или эндотоксемии, инсульта, а также атеросклероза, ишемической болезни сердца, острого коронарного синдрома и/или дислипидемии.

Используемый здесь термин "лечить" или "лечение" охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включает: (a) ингибирование болезненного состояния, то есть, прекращение его развития и/или (b) облегчение болезненного состояния, то есть, вызывание регресса болезненного состояния. Используемый здесь термин "профилактика" или "предупреждение" охватывает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, с целью снижения вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты выбираются для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск подвергнуться клиническим проявлениям болезни по сравнению с общей популяцией. "Профилактические" терапии можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение субъекта, у которого еще не обнаружилось клиническое проявление болезни, тогда как вторичная профилактика определяется как предотвращение второго появления того же или сходного клинического проявления болезни.

Используемый здесь термин "снижение риска" охватывает методы лечения, которые снижают частоту развития клинического проявления болезни. Таким образом, первичные и вторичные профилактические методы лечения являются примерами снижения риска. "Терапевтически эффективное количество" предназначено для включения количества соединения по настоящему изобретению, которое является эффективным при введении отдельно или в комбинации для модуляции APJ и/или для предотвращения или лечения нарушений, перечисленных здесь. При применении к комбинации термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к профилактическому или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводились ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

А. Методики проведения анализа

Анализ накопления внутриклеточного цАМФ

Клетки HEK293, стабильно экспрессирующие рецептор APJ человека, использовали для оценки активности соединений. Культивированные клетки отделяли и ресуспендировали в цАМФ буфере для анализа с гомогенной временной флуоресценцией (HTRF) (Cisbio cat; #62AM4PEJ). Анализ проводили в 384-луночных планшетах (Perkin-Elmer, cat #6008289) в соответствии с протоколом анализа, предоставленным изготовителем. Последовательные разведения соединения вместе с буфером для анализа, содержащим 0,2 нМ IBMX и 2 мкМ форсколина, добавляли в каждую лунку, содержащую 5000 клеток, и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем добавляли реагент цАМФ D2 в лизирующем буфере, после чего добавляли антитело EuK (Cisbio, cat #62AM4PEJ) и инкубировали в течение

60 мин. Степень эмиссии флуоресценции измеряли с использованием флюорометра. Концентрации внутриклеточного цАМФ (индуцированное соединением ингибирование форсколин-опосредованного продуцирование цАМФ) рассчитывали путем экстраполяции по стандартной кривой с использованием известных концентраций цАМФ. Значения EC_{50} получали путем подгонки данных к сигмоидальной кривой концентрация-ответ с переменным наклоном. Максимально достигаемое ингибирование форсколин-индуцированных уровней цАМФ (Y_{max}) для каждого соединения выражали как относительный процент ингибирования, полученного с использованием пептида пироглютаматного апелина-13 ((Pyr1)апелин-13), который был установлен в виде 100%.

Приведенные ниже примеры были протестированы в описанных выше анализах APJ *in vitro*, и было установлено, что они имеют активность циклического АМФ (hcAMP) APJ человека. Значение EC_{50} каждого соединения представлено в конце описания примера. Соединения по настоящему изобретению обладают активностью в качестве агонистов рецептора APJ и, следовательно, могут быть использованы для лечения заболеваний, связанных с активностью APJ. Соответственно, соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно, людям, для лечения различных состояний и расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, лечение, предотвращение и замедление прогрессирования сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, заболевания периферических сосудов, атеросклероза, диабета, метаболического синдрома и их осложнений, гипертонии, легочной гипертензии, цереброваскулярных расстройств, мерцательной аритмии, стенокардии, ишемии, инсульта, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, реперфузионного повреждения, ангиопластического рестеноза, сосудистых осложнений диабета и ожирения.

Биологическая активность приведенных в качестве примера соединений по настоящему изобретению, определенных с помощью описанного выше анализа, проиллюстрирована в конце каждого примера. Диапазоны эффективной концентрации EC_{50} APJ cAMP следующие: A = 0.01-10 нМ; B = 10.01-100 нМ; C = 100.01-300 нМ.

V. Фармацевтические композиции, формулы и комбинации

Соединения по настоящему изобретению могут быть введены для любого из применений, описанных в настоящем документе, любыми подходящими способами, например, перорально, такими как таблетки, капсулы (каждая из которых включает композиции с пролонгированным высвобождением или замедленным высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии (включая наносуспензии, микросуспензии, дисперсии, высушенные распылением), сиропы и эмульсии; сублингвально; буккально; парентерально, например, путем подкожной, внутривенной, внутримышечной или интратеральной инъекции или методами инфузии (например, в виде стерильных инъекционных водных или неводных растворов или суспензий); назально, включая введение в носовые перегородки, например, путем ингаляционного спрея; местно, например, в виде крема или мази; или ректально, например, в виде суппозиториев. Их можно вводить отдельно, но обычно они вводятся с фармацевтическим носителем, выбранным на основе предпочтительного способа введения и стандартной фармацевтической практики.

Термин "фармацевтическая композиция" означает композицию, содержащую соединение по изобретению в комбинации, по меньшей мере, с одним дополнительным фармацевтически приемлемым носителем. "Фармацевтически приемлемый носитель" относится к среде, общепринятой в данной области техники, для доставки биологически активных агентов животным, в частности, млекопитающим, включая, например, адъювант, вспомогательное вещество или носитель, такие как разбавители, консерванты, наполнители, регуляторы слеживаемости, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подсластители, пищевкусовые вещества, ароматизаторы, антибактериальные средства, противогрибковые средства, смазывающие агенты и распыляющие агенты, в зависимости от характера способа введения и лекарственных форм. Рецептатура фармацевтически приемлемых носителей разрабатывается в соответствии с рядом факторов, находящихся в компетенции специалистов в данной области. К ним относятся, без ограничения: тип и природа активного агента, рецептатура которого разрабатывается; субъект, которому должна быть введена содержащая агент композиция; предполагаемый путь введения композиции; и целевые терапевтические показания. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включены в состав по целому ряду причин, например, для стабилизации активного агента, связующих и т.д., хорошо известных специалисту в данной области. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных общедоступных источниках, таких как, например, Allen, Jr., L.V. et. al, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012).

Режим дозирования для соединений по настоящему изобретению будет, разумеется, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его способ и путь введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинские показания и вес реципиента; характер и выраженность симптомов; вид сопутствующего лечения; частота лечения; путь

введения, почечная и печеночная функция пациента и целевой результат.

В соответствии с общим руководством ежедневная пероральная доза каждого активного ингредиента при использовании для указанных целей будет находиться в диапазоне от около 0.001 до около 5000 мг в день, предпочтительно, от около 0.01 до около 1000 мг в день и наиболее предпочтительно между около 0.1 до около 250 мг в день. Внутривенно наиболее предпочтительные дозы будут составлять от около 0.01 до около 10 мг/кг/мин с постоянной скоростью инфузии. Соединения по настоящему изобретению можно вводить в виде разовой суточной дозы, или общая суточная доза может вводиться в разделенных дозах два, три или четыре раза в день.

Соединения обычно вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (совместно именуемыми здесь как фармацевтические носители), подходящим образом выбранными в отношении предполагаемой формы введения, например, пероральными таблетками, капсулами, эликсирами и сиропами, и согласующимися с общепринятыми фармацевтическими практиками.

Лекарственные формы (фармацевтические композиции), подходящие для введения, могут содержать от около 1 до около 2000 мг активного ингредиента на единицу дозирования. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент обычно будет присутствовать в количестве около 0.1-95 мас.% в расчете на общую массу композиции.

Типичная капсула для перорального введения содержит по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению (250 мг), лактозу (75 мг) и стеарат магния (15 мг). Смесь пропускают через сито 60 меш и упаковывают в желатиновую капсулу № 1. Стандартный препарат для инъекций получают путем асептического размещения, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению (250 мг) во флаконе, асептической лиофильной сушки и герметизации. Для использования содержимое флакона смешивают с 2 мл физиологического раствора для получения инъекционного препарата. Настоящее изобретение включает в пределах его сущности фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению отдельно или в комбинации с фармацевтическим носителем. Необязательно, соединения по настоящему изобретению могут использоваться отдельно, в комбинации с другими соединениями по изобретению или в сочетании с одним или более другим терапевтическим агентом(ами), например, агентами, используемыми для лечения сердечной недостаточности, или другим фармацевтически активным материалом.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с другими агонистами APJ или одним или более другими подходящими терапевтическими агентами, полезными для лечения вышеупомянутых расстройств, включая: агенты для лечения сердечной недостаточности, антигипертензивные агенты, антиатеросклеротические агенты, антидислипидемические агенты, антидиабетические средства, антигипергликемические агенты, антигиперинсулинемические средства, антитромботические агенты, антиретинопатические средства, антиневропатические средства, антинефропатические агенты, противоишемические агенты, средства против ожирения, антигиперлипидемические агенты, антигипертриглицеридемические агенты, антигиперхолестеринемические агенты, антирестенозные агенты, антипанкреатические средства, агенты, снижающие уровень липидов, аноректические агенты, агенты, улучшающие память, агенты против деменции, агенты, повышающие познавательные способности, подавители аппетита и агенты для лечения периферических артериальных заболеваний.

Соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом(ами), выбранным из одного или более, предпочтительно, от одного до трех, следующих терапевтических агентов при лечении сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца: ингибиторы АСЕ, β -блокаторы, диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ренина, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II, нитраты, соединения дигиталиса, инотропные агенты и агонисты β -рецепторов, антигиперлипидемические средства, плазмидные препараты для повышения HDL, антигиперхолестеринемические средства, ингибиторы биосинтеза холестерина (такие как ингибиторы HMG CoA редуктазы), агонист LXR, пробукол, ралоксифен, никотиновая кислота, ниацинамид, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот (такие как анионообменные смолы или четвертичные амины (например, холестирамин или колести-пол), индукторы рецептора липопротеинов низкой плотности, клофибрат, фенофибрат, бензофибрат, ципрофибрат, гемфиброзил, витамин B₆, витамин B₁₂, антиоксидантные витамины, антидиабетические агенты, ингибиторы агрегации тромбоцитов, антагонисты рецептора фибриногена, аспирин и производные фиброевой кислоты.

Соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более, предпочтительно, от одного до трех из следующих антидиабетических агентов в зависимости от желаемой целевой терапии. Исследования показывают, что модуляция диабета и гиперлипидемии может быть дополнительно улучшена добавлением второго агента к терапевтическому режиму. Примеры антидиабетических агентов включают, но не ограничиваются ими, сульфонилмочевины (такие как хлорпропамид, толбутамид, ацетогексамид, толазамид, глибурид, гликлазид, глиназа, глимепирид и глипизид), бигуаниды (та-

кие как метформин), тиазолидиндионы (такие как ситлиазон, пиоглитазон, троглитазон и розиглитазон) и связанные с ними сенситизаторы инсулина, такие как селективные и неселективные активаторы PPAR α , PPAR β и PPAR γ ; дегидроэпиандростерон (также называемый DHEA или его конъюгированный сульфатный эфир, DHEA-SO $_4$); анти-глюкокортикоиды; ингибиторы TNF α ; ингибитор дипептидилпептидазы IV (DPP4) (такой как ситаглиптин, саксаглиптин), агонисты или аналоги GLP-1 (такие как экзена-тид), ингибиторы α -глюкозидазы (такие как акарбоза, миглитол и воглибоза), прамлинтид (синтетический аналог гормона человека амилина), другие средства для секреции инсулина (такие как репаглинид, гликвидон и натеглинид), инсулин, а также терапевтические агенты, рассмотренные выше для лечения сердечной недостаточности и атеросклероза.

Соединения по изобретению могут использоваться в комбинации с одним или более, предпочтительно, от одного до трех, следующих агентов против ожирения, выбранных из фенилпропаноламина, фентермина, диэтилпропиона, мазиндола, фенофлурамина, дексфенфлурамина, фентирамина, агониста β -адренергического рецептора; сибутрамина, ингибиторов липазы желудочно-кишечного тракта (такие как орлистат) и лептинов. Другие агенты, используемые для лечения ожирения или расстройств, связанных с ожирением, включают нейропептид Y, энтеростатин, холецистокинин, бомбезин, амилин, H $_3$ -гистаминовые рецепторы, модуляторы D $_2$ рецептора дофамина, меланоцитстимулирующий гормон, кортикотропин-высвобождающий фактор, галанин и гамма-аминомасляную кислоту (GABA). Другие вышеуказанные терапевтические агенты при использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению могут использоваться, например, в таких количествах, которые указаны в Physicians' Desk Reference, как указано в вышеприведенных патентах или, в противном случае, определяются специалистом в данной области. В частности, когда предусмотрена единичная дозированная форма, существует возможность химического взаимодействия между объединенными активными ингредиентами. По этой причине, когда соединение по настоящему изобретению и второй терапевтический агент объединяют в единичную дозированную форму, они составлены таким образом, что, хотя активные ингредиенты объединены в единичную дозированную форму, физический контакт между активными ингредиентами сводится к минимуму (то есть, уменьшен). Например, один активный ингредиент может иметь энтеросолюбильное покрытие. При энтеросолюбильном покрытии одного из активных ингредиентов возможно не только минимизировать контакт между объединенными активными ингредиентами, но также контролировать высвобождение одного из этих компонентов в желудочно-кишечном тракте таким образом, что один из этих компонентов не высвобождается в желудке, а, напротив, высвобождается в кишечнике. Один из активных ингредиентов также может быть покрыт веществом, которое влияет на пролонгированное высвобождение по всему желудочно-кишечному тракту, а также служит для сведения к минимуму физического контакта между комбинированными активными ингредиентами. Кроме того, компонент с замедленным высвобождением может дополнительно иметь энтеросолюбильное покрытие, так что высвобождение этого компонента происходит только в кишечнике. Еще один подход предполагает разработку комбинированного продукта, в котором один компонент покрыт полимером с замедленным высвобождением и/или кишечнорастворимым полимером, а другой компонент также покрыт полимером, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза с низкой вязкостью (HPMC), или другими подходящими материалами, известными в данной области, для дополнительного разделения активных компонентов. Полимерное покрытие служит для образования дополнительного барьера для взаимодействия с другим компонентом.

Эти, а также другие способы минимизации контакта между компонентами комбинированных продуктов по настоящему изобретению, независимо от того, вводились ли они в виде единичной дозированной формы или вводились в отдельных формах, но в то же время таким же образом, будут очевидны специалистам в этой области, располагающим настоящим раскрытием.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Под терминами "вводимый в сочетании" или "комбинированная терапия" подразумевается, что соединение по настоящему изобретению и один или более дополнительных терапевтических агентов вводят одновременно млекопитающему, подвергающемуся лечению. При введении в комбинации каждый компонент может вводиться в одно и то же время или последовательно в любом порядке в разные моменты времени. Таким образом, каждый компонент может вводиться отдельно, но достаточно близко по времени, чтобы обеспечить желаемый терапевтический эффект. Соединения по настоящему изобретению также могут быть использованы в качестве стандартных или эталонных соединений, например, в качестве стандарта качества или контроля в тестах или анализах с участием рецептора APJ и активности апилина. Такие соединения могут быть представлены в коммерческом наборе, например, для использования в фармацевтических исследованиях с участием активности APJ и апилина или против сердечной недостаточности. Например, соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве стандартного образца в анализе для сравнения его известной активности с соединением с неизвестной активностью. Это гарантировало бы экспериментатору, что этот анализ проводился должным образом и обеспечил основу для сравнения, особенно если испытываемое соединение было производным эталонного соединения. При разработке новых анализов или протоколов

соединения по настоящему изобретению могут быть использованы для проверки их эффективности.

Соединения по настоящему изобретению могут также использоваться в диагностических анализах с участием APJ и апелина.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Используемый здесь термин "готовое изделие" предназначен для включения, но не ограничивается ими, комплектов и упаковок. Готовое изделие по настоящему изобретению включает: (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, помещенную в первый контейнер, где композиция содержит первый терапевтический агент, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (с) инструкцию по применению лекарственного препарата, в которой говорится, что фармацевтическая композиция может использоваться для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ и апелином (как определено ранее).

В другом варианте осуществления в инструкции по применению лекарственного препарата изложено, что фармацевтическая композиция может использоваться в комбинации (как определено ранее) со вторым терапевтическим агентом для лечения и/или профилактики множества заболеваний или расстройств, связанных с APJ и апелином. Готовое изделие может дополнительно содержать: (d) второй контейнер, в котором компоненты (а) и (b) расположены внутри второго контейнера, и компонент (с) расположен внутри или снаружи второго контейнера. Расположение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит компонент в пределах его границ.

Первый контейнер представляет собой емкость, используемую для содержания фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть предназначен для производства, хранения, транспортировки и/или индивидуальной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для охвата бутылки, банки, флакона, колбы, шприца, тубы (например, для приготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для производства, содержания, хранения или распространения фармацевтического продукта. Второй контейнер используется для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции-вкладыша. Примеры второго контейнера включают, но не ограничиваются ими, коробки (например, картонные или пластиковые), ящики, картонные пачки, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), сумки и мешки. Инструкция-вкладыш может быть физически прикреплена к внешней стороне первого контейнера с помощью ленты, клея, скоб или другого способа крепления или может находиться внутри второго контейнера без каких-либо физических средств прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция-вкладыш расположена снаружи второго контейнера. Когда она расположена снаружи второго контейнера, предпочтительно, чтобы инструкция-вкладыш была физически прикреплена посредством ленты, клея, скоб или другим способом прикрепления. В качестве альтернативы, она может прилегать или касаться внешней стороны второго контейнера, не будучи физически прикрепленной.

Инструкция-вкладыш представляет собой этикетку, ярлык, маркировочный знак и т.д., который содержит информацию, относящуюся к фармацевтической композиции, расположенной в первом контейнере. Указанная информация, как правило, будет определяться регулирующим органом, контролирующим район, в котором должно продаваться готовое изделие (например, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США). Предпочтительно, чтобы инструкция-вкладыш конкретно указывала показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция-вкладыш может быть изготовлена из любого материала, на котором человек может читать информацию, содержащуюся в нем или на нем. Предпочтительно, инструкция-вкладыш представляет собой печатный материал (например, бумагу, пластик, картон, фольгу, бумагу с липкой подложкой или пластик и т.д.), на котором была сформирована требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Другие признаки изобретения станут очевидными в ходе следующих описаний примерных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не предназначены для его ограничения.

VI. Примеры

Следующие примеры предлагаются в качестве иллюстративных, как частичный объем и конкретные варианты осуществления изобретения, и не предназначены для ограничения объема изобретения. Сокращения и химические символы имеют свои обычные и стандартные значения, если не указано иное. Если не указано иное, соединения, описанные здесь, были получены, выделены и охарактеризованы с использованием схем и других способов, описанных здесь, или могут быть получены с использованием таковых.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, пиридон в молекуле может таутомеризоваться в его кетонную и енольную формы, как показано в следующем уравнении, где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено выше, и это раскрытие предназначено для охвата всех возможных таутомеров, даже когда в структуре изображен только один из них.



Описание аналитических методов ЖХ/МС.

Метод А: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 АСN:вода с 10 мМ NH₄ОAc; подвижная фаза В: 95:5 АСN:вода с 10 мМ NH₄ОAc; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

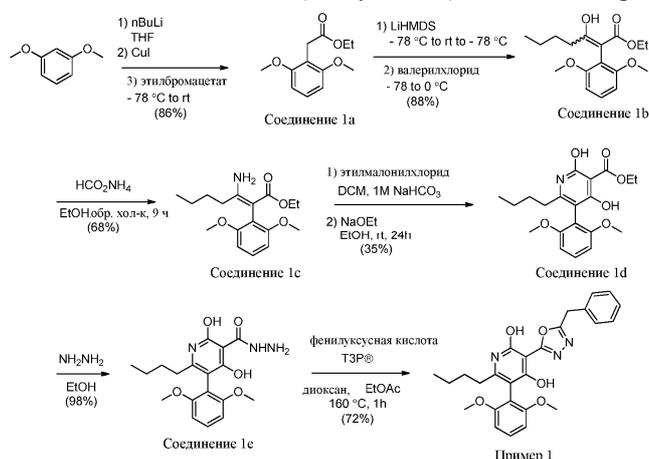
Метод В: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1×50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 АСN:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 АСN:вода с 0.1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0-100% В на протяжении 3 мин, затем 0.75 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1.11 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод С: колонка: ФЕНОМЕ NEX® Luna 3 мкм C18 (2.0×30 мм); подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 0.1% TFA; градиент: 0-100% В на протяжении 2 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В; скорость потока: 1 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод D: колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1 × 50 мм, частицы 1.7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0.1% TFA; подвижная фаза В: АСN с 0.1% TFA; градиент: 2-98% В на протяжении 1 мин, затем 0.5 мин удерживание при 98% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Метод E: колонка: ФЕНОМЕ NEX® Luna 3 мкм C 18(2) 2.0×30 мм; подвижная фаза А: 10:90 MeOH:вода с 10 мМ NH₄ОAc; подвижная фаза В: 90:10 MeOH:вода с 10 мМ NH₄ОAc; градиент: 0-100% В на протяжении 2 мин, затем 1 мин удерживание при 100% В; температура: 40°C; скорость потока: 1.00 мл/мин; детектирование: УФ при 220 нм.

Пример 1. 3-(5-Бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол



Соединение 1a. Этил 2-(2,6-диметоксифенил)ацетат.

К раствору 1,3-диметоксибензола (3.3 мл, 25 ммоль) в THF (40 мл) добавляли по каплям 2.5 М nBuLi в гексанах (10 мл, 25 ммоль) на протяжении 10 мин, затем смесь перемешивали в течение 2 ч. Медленно добавляли измельченный иодид меди (I) (2.38 г, 12.5 ммоль), затем смесь перемешивали в течение 1 ч, гомогенизируя. Смесь охлаждали до -78°C, затем добавляли по каплям этилбромацетат (2.8 мл, 25 ммоль) на протяжении 20 мин. Охлаждающую баню удаляли, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь быстро охлаждали добавлением воды, затем добавляли Et₂O, и смесь фильтровали через целит. Фильтрат разбавляли 1.5 н. K₂HPO₄ и экстрагировали Et₂O (2×). Экстракты промывали рассолом, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 15% EtOAc/гексанами, с получением Соединения 1a (4.8 г, выход 86%) в виде светло-коричневого масла, которое затвердевало при стоянии. МС m/z = 225.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7.23 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.58 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Гц, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Соединение 1b. Этил 2-(2,6-диметоксифенил)-3-гидроксигепт-2-еноат.

К раствору соединения 1a (1.50 г, 6.70 ммоль) в THF (14 мл) при -78°C добавляли по каплям 1.0 М LiHMDS в THF (16.7 мл, 16.7 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь охлаждали до -78°C, затем добавляли по каплям валерилхлорид (1.34 мл, 11.0 ммоль), и смесь оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Смесь быстро охлаждали насыщенным NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 30% EtOAc/гексанами, с получением изомерной смеси соединения 1b (1.81 г, выход 88%) в виде прозрачного бесцветного масла. МС m/z = 309.1 (M+H).

¹H ЯМР главного изомера (400 МГц, CDCl₃) δ 13.22 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.56 (d, J=8.6 Гц, 2H),

4.14 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.75 (s, 5H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.77 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Соединение 1с. Этил 3-амино-2-(2,6-диметоксифенил)гепт-2-еноат.

К изомерной смеси соединения 1b(1.8г, 5.9 ммоль) и формиата аммония (1.9 г, 29 ммоль) в абсолютном этаноле (35 мл) добавляли молекулярные сита, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в воде и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 35% EtOAc/гексанами, с получением соединения 1с (1.2 г, выход 68%) в виде прозрачного бесцветного масла. МС m/z = 308.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.21 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.55 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.05 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.75 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.18 (dt, J=15.0, 7.5 Гц, 2H), 1.09 (t, J=7.0 Гц, 3H), 0.73 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Соединение 1d. Этил 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксиникотинат.

К раствору соединения 1с (1.23 г, 4.00 ммоль) в смеси DCM (20 мл) и 1 н. NaHCO₃ (24 мл, 24 ммоль) добавляли по каплям раствор этилмалонилхлорида (1.54 мл, 12.0 ммоль) в DCM (5 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли DCM, слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (2×). Объединенные экстракты промывали насыщенным NH₄Cl и рассолом, высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в абсолютном EtOH (20 мл), затем добавляли 2.5 М этоксид натрия в этаноле (6.4 мл, 16 ммоль), и смесь перемешивали в течение 24 ч, образуя осадок. Смесь выпаривали досуха, затем разбавляли насыщенным NH₄Cl и экстрагировали DCM (3×). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (Na₂SO₄), сливали с осадка и концентрировали под пониженным давлением на целите. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 5 до 75% EtOAc/DCM, с получением соединения 1d (0.52 г, выход 35%) в виде белого твердого вещества. МС m/z = 376.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.30 (q, J=6.8 Гц, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.09 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.37-1.23 (m, 5H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Соединение 1e. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксиникотиногидразид.

К суспензии соединения 1d (50 мг, 0.13 ммоль) в этаноле (0.75 мл) добавляли гидразин (0.084 мл, 2.6 ммоль), и смесь перемешивали в течение 0.5 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 1e (47 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. МС m/z = 362.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15.52 (s, 1H), 11.78 (br. s., 1H), 10.89 (t, J=4.4 Гц, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.72 (d, J=4.8 Гц, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.18-2.09 (m, 2H), 1.32 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Гц, 3H).

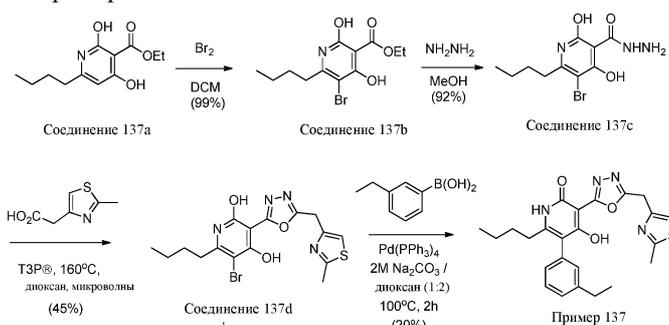
Пример 1. 3-(5-Бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол.

К раствору соединения 1e (15 мг, 0.042 ммоль) в диоксане (0.4 мл) добавляли фенилуксусную кислоту (6.2 мг, 0.046 ммоль) с последующим добавлением 50% раствора ТЗР® в этилацетате (0.075 мл, 0.13 ммоль), и смесь нагревали при воздействии микроволн при 160°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 1 (14 мг, выход 72%). ЖХ/МС (Метод А) Rt = 1.83 мин, m/z = 462.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.42-7.23 (m, 6H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 3H). Диапазон эффективных концентраций EC₅₀цАМФ APJ человека - В.

Примеры с 2 по 136 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 1.

Пример 137. 6-Бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он



Соединение 137b. Этил 5-бром-6-бутил-2,4-дигидроксиникотинат.

Бром (0.55 мл, 11 ммоль) добавляли к соединению 137a (1.7 г, 7.1 ммоль; получали, как описано в W2007/197478) в DCM (40 мл). Через 15 мин реакционную смесь концентрировали и очищали с помо-

щью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 5% метанолом/DCM, с получением соединения 137b (2.2 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.90 мин, m/z = 320.0 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 14.28 (s, 1H), 12.09-11.75 (m, 1H), 4.45 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.95-2.71 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 5H), 0.98 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Соединение 137c. 5-Бром-6-бутил-2,4-дигидроксиинколиногидразид.

Гидразин (0.77 мл, 25 ммоль) добавляли к соединению 137b (750 мг, 2.47 ммоль) в MeOH (20 мл). Через 16 ч реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, суспендируя в метаноле (10 мл), и твердое вещество собирали путем фильтрования через воронку Бюхнера с получением соединения 137c (690 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.74 мин, m/z = 305.9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 3.30 (s, 2H), 2.58 (br. s., 2H), 1.53 (d, J=7.4 Гц, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Соединение 137d. 5-Бром-6-бутил-3-(5-((2-метилтиазол-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пирдин-2,4-диол.

Соединение 137d (190 мг, выход 45%) получали из соединения 137c как описано для примера 1. ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.87, m/z = 426.9 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 12.09-11.87 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Пример 137. 6-Бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он.

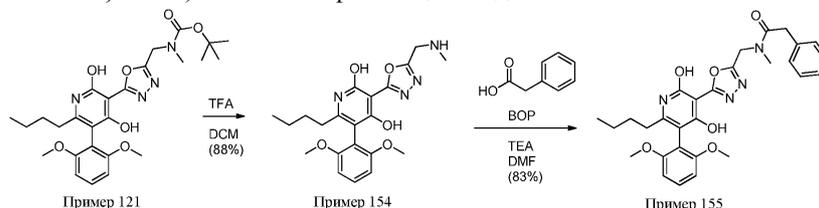
Соединение 137d (15 мг, 0.035 ммоль), (3-этилфенил)бороновую кислоту (7.9 мг, 0.053 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (12.2 мг, 10.6 мкмоль) в диоксане (1 мл) / 2 M Na₂CO₃ (0.5 мл) продували аргоном и затем нагревали при 100°C. Через 2 ч реакционную смесь фильтровали, концентрировали, растворяли в DMF/метаноле и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 137 (3.2 мг, выход 20%). ЖХ/МС (Метод А) Rt = 1.88 мин, m/z = 451.0.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 7.21 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 5H), 2.28 (br. s., 2H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 3H), 1.15-1.01 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - В.

Примеры с 138 по 153 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 137.

Пример 154 и пример 155. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(метиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пирдин-2,4-диол и N-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил-N-метил-2-фенилацетамид



Пример 154. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(метиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пирдин-2,4-диол.

К раствору примера 121 (450 мг, 0.88 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением примера 154 (330 мг, выход 88%). ЖХ/МС (Метод С) Rt = 1.59 мин, m/z = 415.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.45-2.36 (m, 3H), 2.17 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - В.

Пример 155. N-(5-[6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил-N-метил-2-фенилацетамид.

К раствору примера 154 (12 мг, 0.029 ммоль) и 2-фенилуксусной кислоты (4.7 мг, 0.035 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли реагент BOP (15 мг, 0.035 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (0.020 мл, 0.15 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 155 (13 мг, выход 83%). ЖХ/МС (Метод С) Rt = 2.07 мин, m/z = 533.2 (M+H).

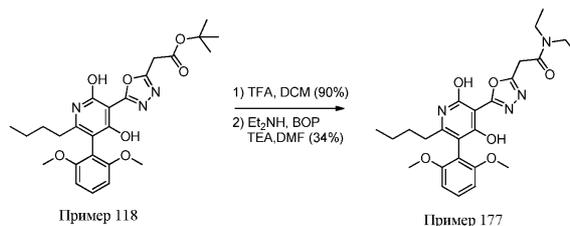
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.43-7.16 (m, 6H), 6.80-6.68 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.52 (br. s., 3H), 2.20-2.11 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - А.

Примеры с 156 по 176 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 155.

Пример 177. 2-{5-[6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-

2-ил}-N,N-диэтилацетамид



Пример 177. 2-{5-[6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N,N-диэтилацетамид.

К раствору примера 118 (122 мг, 0.250 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

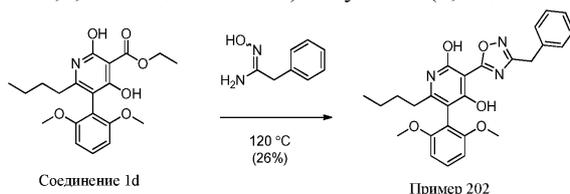
Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением промежуточной кислоты (120 мг, выход 90%). К порции промежуточной кислоты (10 мг, 0.023 ммоль) в DMF (0.5 мл) добавляли диэтиламин (0.003 мл, 0.05 ммоль) с последующим добавлением реагента BOP (12 мг, 0.028 ммоль) и триэтиламина (0.016 мл, 0.12 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 177 (4.0 мг, выход 34%). ЖХ/МС (Метод С) Rt = 1.90 мин, m/z = 485.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.37 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.56 (s, 6H), 2.17 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.8 Гц, 2H), 1.20 (t, J=7.0 Гц, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 4H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - А.

Примеры с 178 по 201 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 177.

Пример 202. 3-(3-Бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол



Пример 202. 3-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол. Вials, содержащую соединение 1d (25 мг, 0.067 ммоль) и N'-гидрокси-2-фенилацетимид (50 мг, 0.33 ммоль), герметично закрывали и затем перемешивали при 120°C в течение 3 ч.

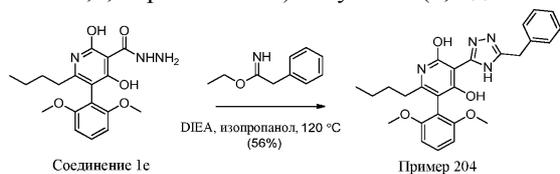
Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 202 (8.0 мг, выход 26%). ЖХ/МС (Метод С) Rt = 2.17 мин, m/z = 462.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.48-7.32 (m, 5H), 7.31-7.23 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.17 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.15-1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - В.

Пример 203 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 202.

Пример 204. 3-(5-Бензил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол

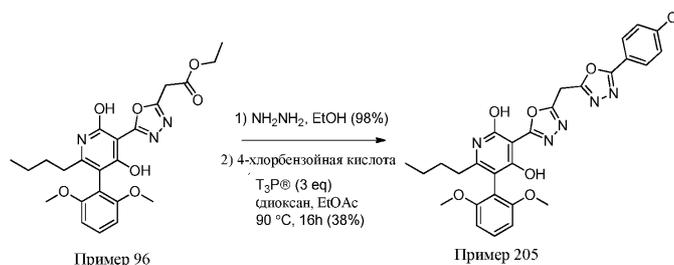


Пример 204. 3-(5-Бензил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол. К раствору соединения 1e (6.0 мг, 0.017 ммоль) и этил 2-фенилацетимидата (2.7 мг, 0.017 ммоль) в 2-пропанол (0.3 мл) добавляли DIEA (0.10 мл, 0.57 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 120°C, применяя микроволновое излучение, в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 204 (5.3 мг, выход 56%). ЖХ/МС (Метод С) Rt = 2.21 мин, m/z = 461.2 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 7.34 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.6 Гц, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.73-3.59 (m, 6H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.33 (dt, J=15.3, 7.5 Гц, 2H), 1.08 (sxt, J=7.4 Гц, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - С.

Пример 205. 6-Бутил-3-(5-{5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол



Пример 205. 6-Бутил-3-(5-{{5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол.

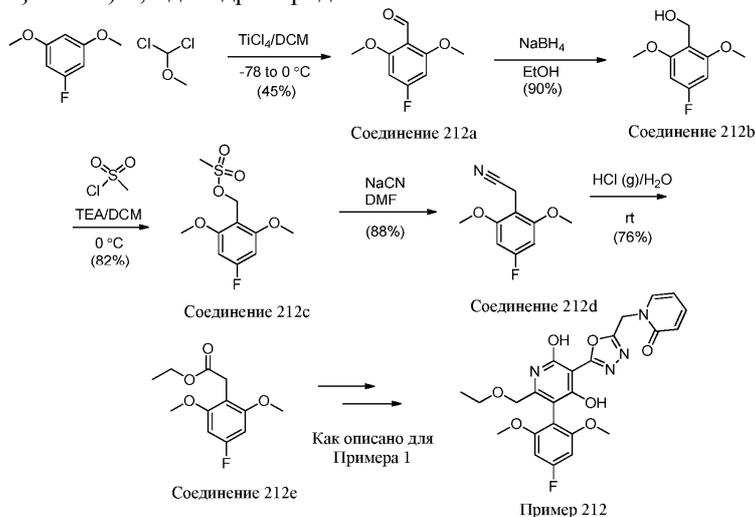
К раствору примера 96 (500 мг, 1.1 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли гидразин (0.35 мл, 11 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением промежуточного гидразида (480 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. МС $m/z = 441.1$ (M+H). Порцию промежуточного гидразида (20 мг, 0.045 ммоль) и 4-хлорбензойную кислоту (8.5 мг, 0.054 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли DIEA (0.020 мл, 0.11 ммоль) с последующим добавлением 50% раствора ТЗР® в этилацетате (0.067 мл, 0.11 ммоль), и смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество DIEA (0.020 мл, 0.11 ммоль) и 50% раствора ТЗР® в этилацетате (0.067 мл, 0.11 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 205 (9.7 мг, выход 38%). ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.97 мин, $m/z = 564.3$ (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.70 (d, J=8.3 Гц, 2H), 7.35 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АРJ человека - В.

Примеры с 206 по 211 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 205.

Пример 212. 1-({5-[6-(Этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,2-дигидропиридин-2-он



Соединение 212а. 4-Фтор-2,6-диметоксибензальдегид.

К перемешанному раствору 1-фтор-3,5-диметоксибензола (3.00 г, 19.2 ммоль) в DCM (45 мл) медленно добавляли 1.0 М раствор TiCl₄ в DCM (38.4 мл, 38.4 ммоль) при 0°C на протяжении 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и обрабатывали дихлор(метокси)метаном (2.26 мл, 25.0 ммоль) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и оставляли нагреваться до 0°C. Через 1 ч реакционную смесь выливали в разбавленную HCl и экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фракции высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 30% ACN/DCM с получением соединения 212а (1.60 г, 45%) в виде белого твердого вещества. МС $m/z = 184.9$ (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.42 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.91 (s, 6H).

Соединение 212b. (4-Фтор-2,6-диметоксифенил)метанол.

К суспензии соединения 212а (2.52 г, 13.7 ммоль) в этаноле (60 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (0.35 г, 9.1 ммоль). Ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора

хлорида аммония. Полученную в результате суспензию концентрировали и повторно растворяли в смеси EtOAc/вода. Слои разделяли, и органическую фракцию промывали рассолом, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением Соединения 212b (2.3 г, 90%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС (Метод С) Rt = 1.38 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.85 (s, 6H).

Соединение 212c. 4-Фтор-2,6-диметоксибензилметансульфонат.

К раствору соединения 212b (2.3 г, 13 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли TEA (3.5 мл, 25 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали мезилхлоридом (7.4 мл, 0.095 моль) в DCM (25 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 212c (2.7 г, 82%), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ/МС (Метод С) Rt = 1.64 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.78 (s, 6H).

Соединение 212d. 2-(4-Фтор-2,6-диметоксифенил)ацетонитрил.

К раствору соединения 212c (2.7 г, 10 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли цианид натрия (1.0 г, 20 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (800 мл) и экстрагировали 30% этилацетатом в гексане (3×200 мл).

Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 5% этилацетатом в гексане, с получением соединения 212d (1.8 г, 88%). МС m/z = 196.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.67 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.65 (s, 2H).

Соединение 212e. Этил 2-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)ацетат.

Раствор соединения 212d (1.75 г, 8.97 ммоль) в EtOH (40 мл) барботировали газообразной HCl в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли водой (50 мл) и нагревали при 40°C на протяжении ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл).

Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 212e (1.6 г, 76%). МС m/z = 243.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.58 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.05 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 1.17 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Пример 212. 1-({5-[6-(Этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,2-дигидропиридин-2-он.

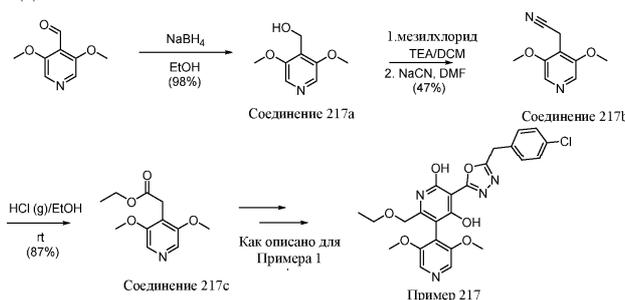
Пример 212 получали из соединения 212e как описано в общем способе для примера 1 с выходом 5%. ЖХ/МС (Метод С) Rt = 1.66 мин, m/z = 499.1 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.51 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.72 (d, J=9.0 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.38 - 6.33 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.57 (m, 2H), 1.28 (t, J=6.9 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ APJ человека - В.

Примеры с213 по 216 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 212.

Пример 217. 3-{5-[(4-Хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол



Соединение 217a. (3,5-Диметоксипиридин-4-ил)метанол.

К суспензии 3,5-диметоксиизоникотинальдегида (300 мг, 1.80 ммоль) в этаноле (12 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (45.2 мг, 1.20 ммоль). Ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную в результате суспензию концентрировали и повторно растворяли в EtOAc/воде. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, и органические экстракты промывали рассолом, высушивали над MgSO₄ и концентрировали с получением Соединения 217a (0.30 г, 98%) в виде прозрачного масла. МС m/z = 170.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.04 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.95 (s, 6H).

Соединение 217b. 2-(3,5-Диметоксипиридин-4-ил)ацетонитрил.

К раствору соединения 217a (400 мг, 2.3 ммоль) в DCM (14 мл) и TEA (0.49 мл, 3.6 ммоль) при 0°C добавляли по каплям раствор мезилхлорида (7.4 мл, 0.095 моль) в DCM (25 мл). Через 0.5 ч смесь раз-

бавляли DCM (100 мл) и промывали водой (3×50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением светло-коричневого масла, которое растворяли в DMF (10 мл) и обрабатывали цианидом натрия (0.23 г, 4.7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали 30% этилацетатом в гексане (3×200 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-65% этилацетатом в гексане, с получением Соединения 217b (200 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. МС m/z = 179.0 (M+H).

Соединение 217c. Этил 2-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)ацетат.

Раствор соединения 217b (200 мг, 1.12 ммоль) в EtOH (8 мл) барботировали газообразной HCl в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток разбавляли водой (15 мл) и нагревали при 40°C в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексане, с получением соединения 217c (220 мг, 87%) в виде прозрачного масла. МС m/z = 226.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.02 (br. s., 2H), 4.15 (q, J=7.1 Гц, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.67 (s, 2H), 1.24 (t, J=7.0 Гц, 3H).

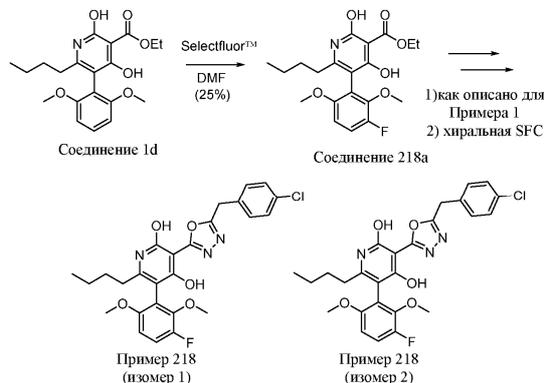
Пример 217. 3-{5-[(4-Хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол.

Пример 217 получали из соединения 217c как описано в общем способе для примера 1 с выходом 1%. ЖХ/МС (Метод С) Rt = 1.67 мин, m/z = 499.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.16 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.0 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ APJ человека - В.

Пример 218. 6-Бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (изомер 1) и пример 219. 6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (изомер 2)



Соединение 218a. Этил 6-бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксиникотинат К раствору соединения 1d (650 мг, 1.73 ммоль) в DMF (7.5 мл) при 0°C медленно добавляли Selectfluor™ (613 мг, 1.73 ммоль). После перемешивания в течение одной минуты при 0°C, ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3×), затем рассолом, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Полученное в результате твердое вещество растирали с EtOAc (3×). Тритурат выпаривали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексане, с получением соединения 218a (170 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. МС m/z = 394.1.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.10 (dd, J=11.2, 9.2 Гц, 1H), 6.69 - 6.54 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.35 (t, J=7.8 Гц, 2H), 1.52 (td, J=7.5, 2.5 Гц, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Гц, 3H), 0.78 (t, J=7.3 Гц, 3H).

Пример 218. 6-Бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (изомер 1).

Пример 219. 6-Бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол (изомер 2).

Пример 218 и пример 219 получали из соединения 218a как описано в общем способе для примера 1. Атропоизомеры разделяли, используя хиральную SFC после конечной стадии (прибор: Berger Multi-gram II SFC; колонка: Chiralpak AD-H, 21×250 мм ID, 5 мкм; скорость потока: 45 мл/мин, 100 бар, 40°C; подвижная фаза: 20% изопропанол/80% CO₂; длина волны: 220 нм) с получением элюируемого первым

примера 218 (3 мг, 7%) в виде белого твердого вещества, аналитическая SFC Rt = 4.0 мин (прибор: Auropa Analytical SFC; колонка: Chirapak AD-H, 4.6×250 мм ID, 5 мкм; скорость потока: 2 мл/мин, 150 бар, 35°C; подвижная фаза: 25% изопропанол/75% CO₂; 220 нм), ЖХ/МС (метод С) Rt = 2.20 мин, m/z = 514.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.2 Гц, 3H).

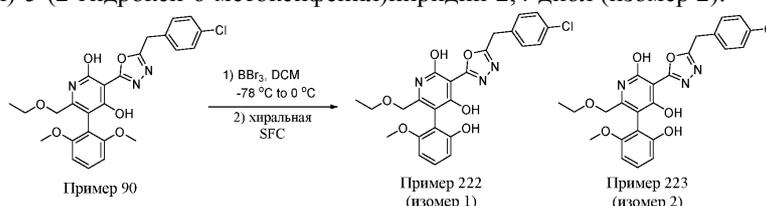
Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АР₁ человека - В и элюируемого вторым примера 219 (3 мг, 7%) в виде белого твердого вещества, аналитическая SFC Rt = 5.2 мин, ЖХ/МС (Метод С) Rt = 2.20 мин, m/z = 514.0 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АР₁ человека - А.

Примеры с 220 по 221 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 218 и примера 219.

Пример 222 и пример 223. 3-{5-[(4-Хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (изомер 1) и 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол (изомер 2).



К раствору примера 90 (66 мг, 0.13 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C добавляли BBr₃ (1М в гексанах) (0.13 мл, 0.13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество BBr₃ (1М в гексанах) (0.07 мл, 0.07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали DCM (3×5 мл), и объединенные органические порции высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, затем атропоизомеры разделяли путем хиральной SFC (прибор: Berger Multigram II SFC; колонка: Chirapak AD-H, 21 × 250 мм ID, 5 мкм; скорость потока: 45 мл/мин, 100 бар, 40°C; подвижная фаза: 35% изопропанол/65% CO₂; длина волны: 220 нм) с получением примера 222 (11 мг, 16%) в виде изомера 1, аналитическая SFC Rt = 7.2 мин (прибор: Auropa Analytical SFC; колонка: Chirapak AD-H, 4.6 × 250 мм ID, 5 мкм; скорость потока: 2 мл/мин, 150 бар, 35°C; подвижная фаза: 35% изопропанол/65% CO₂; 220 нм): ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.90 мин, m/z = 484.1 [M+H]⁺.

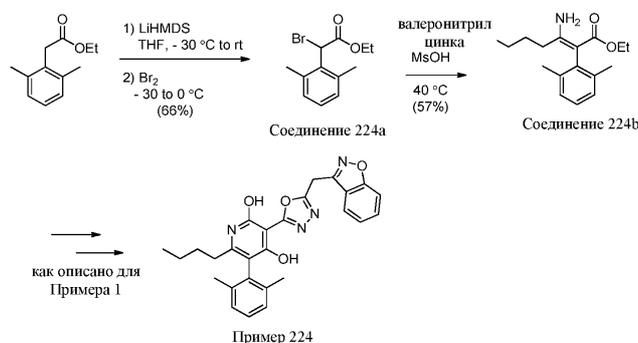
¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.47-7.31 (m, 4H), 7.22-7.08 (m, 1H), 6.61 - 6.44 (m, 2H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АР₁ человека - А; и примера 223 (11 мг, 16%) в виде изомера 2, аналитическая SFC Rt = 12.6 мин: ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.90 мин, m/z = 484.1 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.47-7.31 (m, 4H), 7.22-7.08 (m, 1H), 6.61-6.44 (m, 2H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 1.35-1.28 (m, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АР₁ человека - В.

Пример 224. 3-[5-(1,2-Бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметилфенил)пиридин-2,4-диол



Соединение 224а. Этил 2-Бром-2-(2,6-диметилфенил)ацетат.

К раствору 1 н. LiHMDS в THF (4.4 мл, 4.4 ммоль) в THF (7 мл) при -30°C добавляли по каплям раствор этил 2-(2,6-диметилфенил)ацетата (800 мг, 4.2 ммоль) в THF (7 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли по каплям раствор брома (0.21 мл, 4.2 ммоль) в THF (7 мл), затем температуру оставляли повышаться до -5°C на протяжении 1 ч. Реакционную смесь быстро охлаждали

добавлением водного тиосульфата натрия, затем экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали насыщенным NH_4Cl и рассолом, затем высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 1 до 4% EtOAc/гексанами, с получением соединения 224a (740 мг, 2.7 ммоль, выход 66%) в виде прозрачного бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии. МС $m/z = 271.0$ (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.16-7.09 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.33-4.19 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Соединение 224b. (Z)-Этил 3-амино-2-(2,6-диметилфенил)гепт-2-еноат.

К раствору соединения 224a (130 мг, 0.47 ммоль) в валеронитриле (0.50 мл, 4.7 ммоль) добавляли активированный цинк (46 мг, 0.71 ммоль) с последующим добавлением метансульфоновой кислоты (0.61 мкл, 9.4 мкмоль), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1.5ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат выливали в насыщенный NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали рассолом, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 15% EtOAc/гексанами, с получением соединения 224b (74 мг, 0.27 ммоль, выход 57%) в виде прозрачного масла. МС $m/z = 276.5$ (M+H). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7.11-6.99 (m, 3H), 4.06 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.10 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.75 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Пример 224. 3-[5-(1,2-Бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметилфенил)пиридин-2,4-диол.

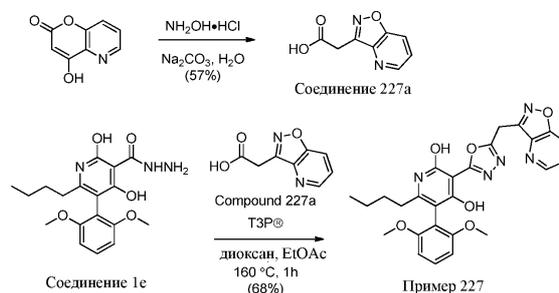
Пример 224 получали из соединения 224b как описано в общем способе, приведенном для примера 1 с выходом 33%. ЖХ/МС (Метод А) $R_t = 2.12$ мин, $m/z = 471.1$ (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.00 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.81 (d, $J=8.2$ Гц, 1H), 7.72 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.44 (t, $J=6.7$ Гц, 1H), 7.20 (d, $J=7.3$ Гц, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 2.52 (br. s., 5H), 2.15 (br. s., 1H), 1.36 (br. s., 2H), 1.12 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 0.69 (t, $J=6.9$ Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC_{50} цАМФ АР1 человека - А.

Пример 225 и пример 226 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 224.

Пример 227. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-илметил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол



Соединение 227a. 2-(Изоксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)уксусная кислота.

В колбу, содержащую гидроксилламин гидрохлорид (280 мг, 4.0 ммоль), добавляли 10% водный карбонат натрия (1.5 мл, 1.5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Раствор добавляли в колбу, содержащую 4-гидрокси-2Н-пирано[3,2-b]пиридин-2-он (130 мг, 0.79 ммоль; полученный, как описано в DE2442666A1, 1975), и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C , затем подкисляли до pH 2 разбавленной HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч, затем фильтровали. Фильтрат очищали с помощью ВЭЖХ с получением Соединения 227a (80 мг, 0.45 ммоль, выход 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС $m/z = 179.0$ (M+H). ^1H

ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 12.92 (br. s., 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.28 (dd, $J=8.5, 1.1$ Гц, 1H), 7.71 (dd, $J=8.5, 4.4$ Гц, 1H), 4.13 (s, 2H).

Пример 227. 6-Бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-илметил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол.

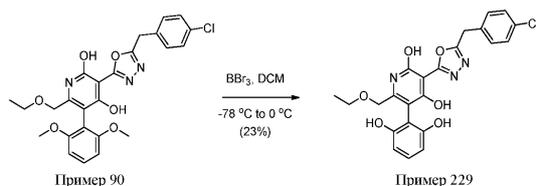
Пример 227 получали из соединения 227a и соединения 1e, как описано в общем способе, приведенном для примера 1 с выходом 68%. ЖХ/МС (Метод А) $R_t = 1.56$ мин, $m/z = 504.2$ (M+H).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 8.34 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.75 (dd, $J=8.4, 4.4$ Гц, 1H), 7.36 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.73 (d, $J=8.5$ Гц, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.66 (t, $J=7.3$ Гц, 3H).

Диапазон эффективных концентраций EC_{50} цАМФ АР1 человека - А.

Пример 228 получали, как описано в общем способе, приведенном для примера 227.

Пример 229. 3-{5-[(4-Хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дигидроксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол

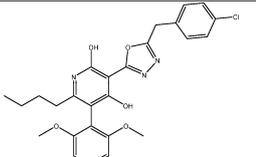
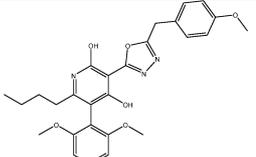
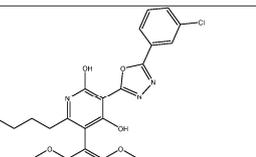
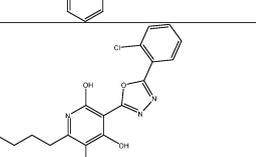
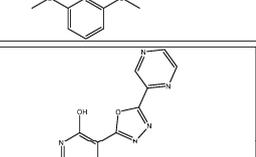
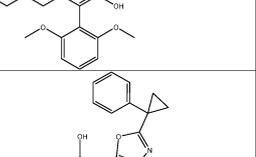
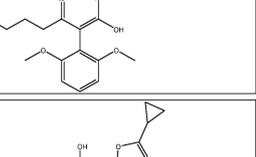
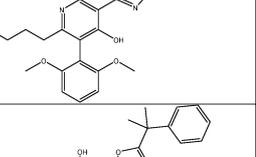
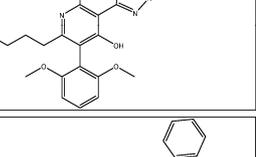
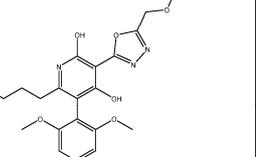


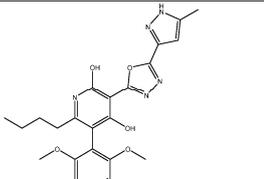
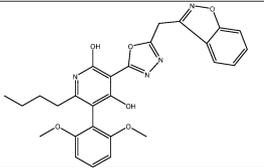
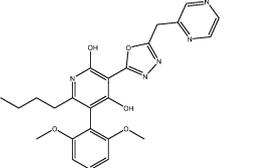
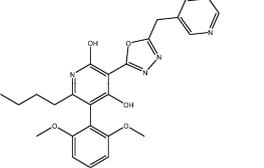
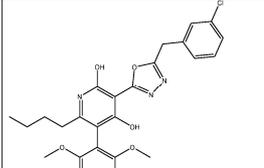
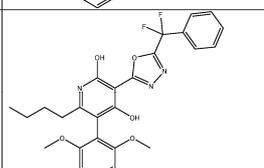
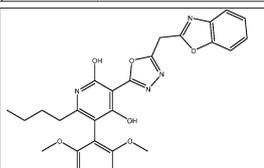
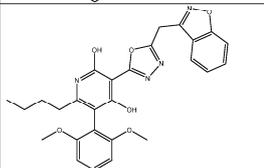
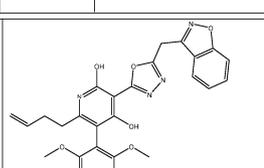
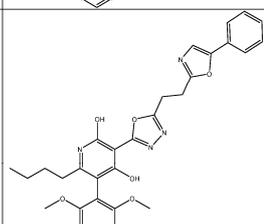
К раствору примера 90 (86 мг, 0.17 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C добавляли BBr_3 (1.0 М в гексанах) (0.17 мл, 0.17 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь затем помещали в ледяную баню и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество BBr_3 (1.0 М в гексанах) (0.09 мл, 0.09 ммоль), и реакционную смесь перемешивали 15 мин, затем разбавляли водой (5 мл), экстрагировали DCM (2×15 мл), высушивали над Na_2SO_4 , затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 229 (19 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод D) $R_t = 0.81$ мин, $m/z = 470.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.46-7.30 (m, 4H), 7.13-6.97 (m, 1H), 6.50-6.32 (m, 2H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 3.51-3.46 (m, 2H), 1.24 - 1.12 (m, 3H).

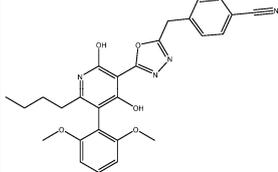
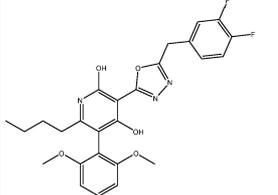
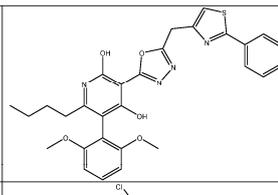
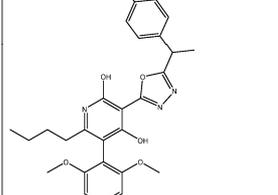
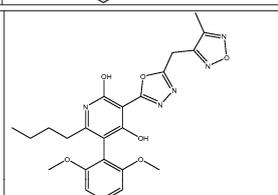
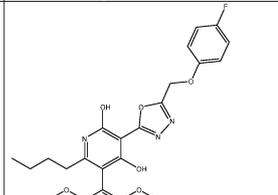
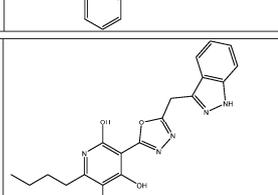
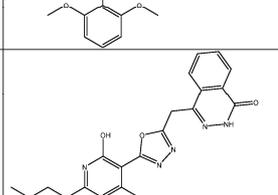
Диапазон эффективных концентраций EC_{50} цАМФ АР1 человека - С.

Пример #	Структура	Наименование	^1H ЯМР	ЖХ/МС R_t (мин) Метод M+H	hAPJ cAMP EC_{50} Potency range (нМ)
2		3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-4-метилфенилпиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.33 (quin, J=7.6 Гц, 2H), 1.09 (sxt, J=7.3 Гц, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.00 A 476.3	C
3		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиридин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 8.56 (d, J=5.2 Гц, 2H), 7.40 (d, J=5.3 Гц, 2H), 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.32 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.37 A 463.2	B
4		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.37 - 7.26 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.70 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.24 - 3.18 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 2H), 2.11 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.40 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.87 A 476.2	B
5		6-бутил-3-[5-(2-хлорфенилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.50 (dd, J=15.7, 4.5 Гц, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 6.73 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.75 - 3.62 (m, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.87 A 496.2	B
6		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.1 Гц, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.94 (t, J=7.4 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.95 A 492.2	B
7		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(3-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.34 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.27 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.88 (dd, J=16.7, 7.8 Гц, 2H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.78 A 492.2	A

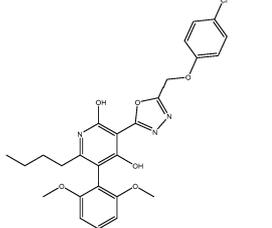
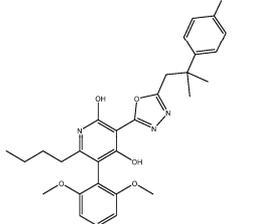
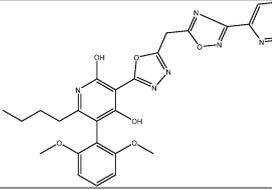
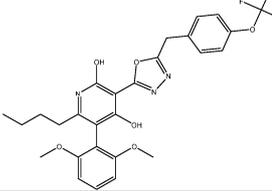
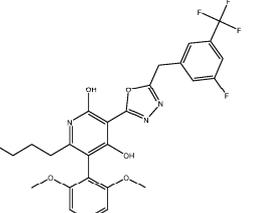
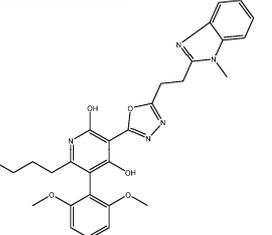
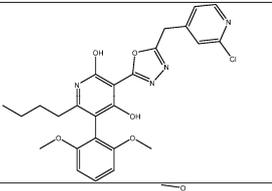
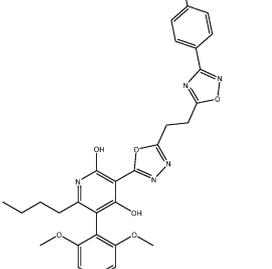
8		6-бутил-3-([4-хлорфенил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10.41 (br. s., 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.30 (s, 4H), 6.65 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 2H), 1.49 (dt, J=15.3, 7.5 Гц, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 2H), 0.76 (t, J=7.4 Гц, 3H)	2.19 C 496.1	A
9		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(4-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.91 (d, J=8.6 Гц, 2H), 6.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 2.12 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.30 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.78 A 492.2	A
10		6-бутил-3-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.02 (br. s., 2H), 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=8.2 Гц, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.96 A 482.1	B
11		6-бутил-3-[5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.01 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.79 - 7.56 (m, 3H), 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.85 A 482.1	C
12		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пирвазин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Гц, 3H)	1.30 A 450.2	C
13		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.22 (m, 6H), 6.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.12 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.30 (quin, J=7.4 Гц, 2H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.92 A 488.2	B
14		6-бутил-3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.34 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.13 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.31 (quin, J=7.4 Гц, 2H), 1.20 - 1.13 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 4H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.65 A 412.2	C
15		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 6.72 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.12 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.78 (s, 6H), 1.35 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 0.98 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.00 A 490.3	A
17		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(феноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.10 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.03 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.75 A 478.2	B
18		3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пирин-2,4-диол	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11.10 (br. s., 1H), 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.66 (d, J=8.4 Гц, 2H), 5.69 (ddt, J=17.0, 10.3, 6.6 Гц, 1H), 5.00 - 4.88 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.28 (q, J=7.0 Гц, 2H)	2.05 C 460.1	B

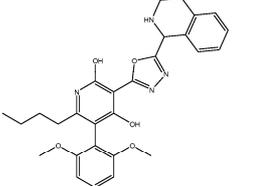
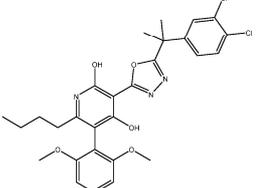
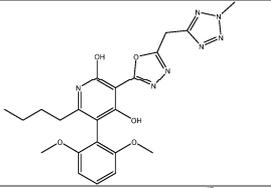
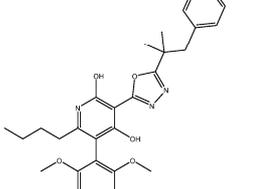
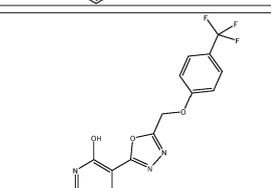
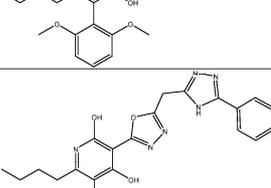
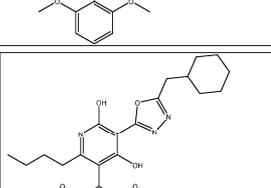
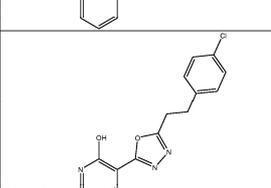
19		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(5-метил-1H-пирозол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.36 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.67 (br. s., 1H), 3.70 (s, 6H), 2.34 (br. s., 3H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.34 (dd, J=14.6, 7.3 Гц, 2H), 1.10 (dd, J=14.6, 7.3 Гц, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.76 A 452.3	C
20		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 11.48 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.42 - 2.28 (m, 2H), 1.50 (quin, J=7.6 Гц, 2H), 1.28 - 1.14 (m, 2H), 0.74 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.06 C 503.1	A
21		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиразин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 1H), 8.63 - 8.53 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.59 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.62 (s, 6H), 1.91 (d, J=7.9 Гц, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.34 A 464.2	A
22		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиримидин-5-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.14 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.29 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.68 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.42 (br. s., 2H), 3.66 (s, 6H), 2.07 (br. s., 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.57 B 464.3	B
23		6-бутил-3-[5-(3-хлорфенилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.48 (s, 1H), 7.44 - 7.30 (m, 4H), 6.73 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.32 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.08 (sxt, J=7.3 Гц, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Гц, 3H)	1.92 A 496.2	A
24		6-бутил-3-[5-(дифтор(фенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.0 Гц, 2H), 1.33 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.09 (sxt, J=7.3 Гц, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.97 A 498.4	B
25		3-[5-(1,3-бензоксазол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.76 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.71 A 503.4	A
26		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.96 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.15 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.96 A 517.4	A
27		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11.78 (br. s., 1H), 7.97 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 5.69 - 5.57 (m, 1H), 4.93 (br. s., 2H), 4.90 - 4.81 (m, 2H), 3.35 (br. s., 6H), 2.24 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.11 (d, J=6.4 Гц, 2H)	1.75 A 501.4	A
28		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[2-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.66 (d, J=7.0 Гц, 2H), 7.56 (br. s., 1H), 7.45 (t, J=7.0 Гц, 2H), 7.35 (br. s., 2H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 6H), 3.47 (d, J=6.4 Гц, 2H), 3.37 (br. s., 2H), 2.16 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.10 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.67 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.91 A 543.4	B

29		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.56 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.83 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 6H), 3.47 (br. s., 4H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.34 A 480.4	A
30		6-бутил-3-{5-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.48 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.46 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.62 A 497.3	A
31		6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.42 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.34 (d, J=7.6 Гц, 3H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.79 (br. s., 6H), 1.32 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.16 A 524.4	A
32		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.42 (br. s., 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.20 (t, J=8.1 Гц, 2H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.38 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.4 Гц, 3H)	1.83 A 480.4	A
33		6-бутил-3-{5-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.64 (br. s., 1H), 7.57 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 2H), 6.65 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.35 (br. s., 2H), 3.62 (br. s., 6H), 2.07 (br. s., 2H), 1.26 (br. s., 2H), 1.01 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.59 (t, J=6.7 Гц, 3H)	2.07 A 530.3	A
34		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.89 (d, J=5.2 Гц, 1H), 7.78 (br. s., 1H), 7.53 (t, J=9.5 Гц, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.50 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.73 - 0.60 (m, 3H)	2.03 A 548.3	B
35		6-бутил-3-{5-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.70 (br. s., 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.35 (t, J=7.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.71 - 0.61 (m, 3H)	2.07 A 530.3	A
36		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.06 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.20 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.3 Гц, 3H)	1.47 A 480.4	B

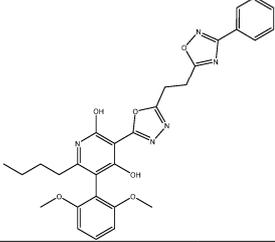
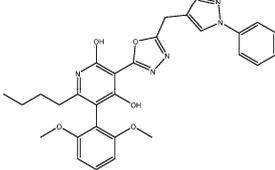
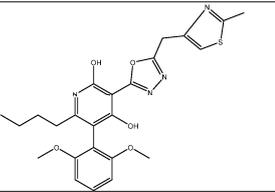
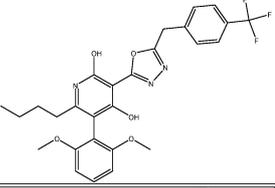
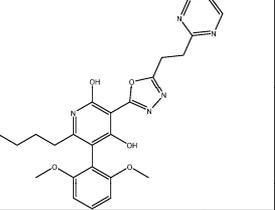
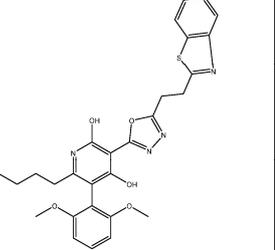
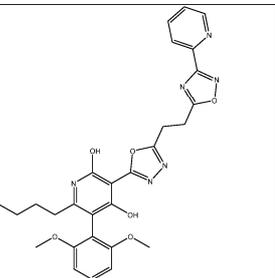
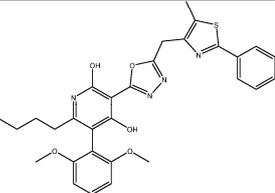
37		4-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензонитрил	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.85 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.59 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.34 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.51 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.13 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.4 Гц, 3H)	1.73 A 487.4	A
38		6-бутил-3-((3,4-дифторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.66 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.33 (br. s., 2H), 3.62 (br. s., 6H), 2.07 (br. s., 2H), 1.26 (br. s., 2H), 1.02 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.59 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.86 A 498.4	A
39		6-бутил-3-((2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.94 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.72 (br. s., 1H), 7.56 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.35 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.58 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.3 Гц, 3H)	2.12 A 579.3	B
40		6-бутил-3-((5-(1-(4-хлорфенил)этил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.62 (d, J=6.1 Гц, 1H), 3.69 (br. s., 6H), 2.13 (br. s., 2H), 1.67 (d, J=6.1 Гц, 3H), 1.32 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.4 Гц, 3H)	2.07 A 510.3	A
41		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-((5-(1 метил 1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=7.3 Гц, 2H), 4.73 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.42 (br. s., 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.1 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.57 A 468.4	A
42		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-((5-(4-фторфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 4H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 5.47 (br. s., 2H), 3.70 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.84 A 496.4	B
43		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-((5-(1H-индазол-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.80 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.12 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.71 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.65 (br. s., 3H)	1.68 A 502.4	A
44		4-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,2-дигидрофталазин-1-он	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.30 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.06 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.98 (t, J=6.9 Гц, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.35 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.78 (br. s., 2H), 3.34 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.4 Гц, 3H)	1.46 A 530.4	B

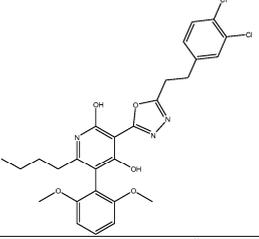
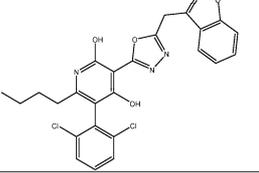
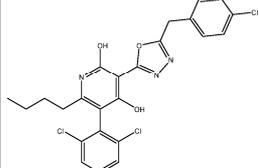
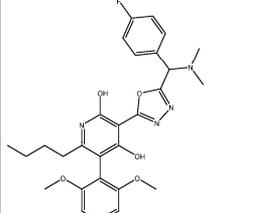
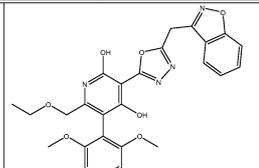
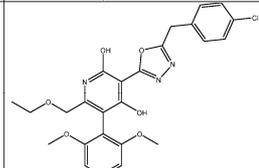
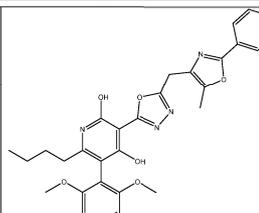
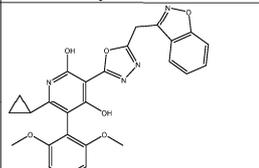
45		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.51 (d, J=6.7 Гц, 2H), 7.43 (d, J=7.3 Гц, 3H), 7.35 (t, J=7.9 Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 5.86 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 6H), 3.41 (br. s., 3H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.81 A 492.4	B
46		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.93 (d, J=3.7 Гц, 2H), 7.69 (br. s., 1H), 7.50 (br. s., 3H), 7.36 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.59 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.71 - 0.60 (m, 3H)	1.95 A 545.3	A
47		3-[5-[2-(1,3-бензоксазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.69 (d, J=6.7 Гц, 2H), 7.36 (br. s., 3H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 3.53 (d, J=10.7 Гц, 4H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=6.4 Гц, 3H)	1.77 A 517.4	A
48		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(4-фтор-3-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.35 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.25 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.19 (t, J=9.5 Гц, 1H), 6.92 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.36 (br. s., 2H), 3.86 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.84 A 510.4	A
49		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1,3-тиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 9.08 (br. s., 1H), 7.91 (br. s., 1H), 7.35 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.72 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.1 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.44 A 469.3	C
50		6-бутил-3-[5-(3,4-дихлорфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.59 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.36 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 5.56 (br. s., 2H), 3.70 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.08 A 546.3	B
51		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.35 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 6.40 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 2H), 3.70 (br. s., 6H), 2.24 (br. s., 3H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.51 A 467.4	A
52		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-[3-(пиразин-2-ил)]этил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 9.26 (br. s., 1H), 8.87 (br. s., 2H), 7.34 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 3.60 (d, J=14.6 Гц, 4H), 2.14 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.70 - 0.60 (m, 3H)	1.52 A 546.4	A

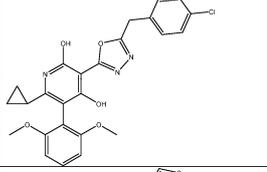
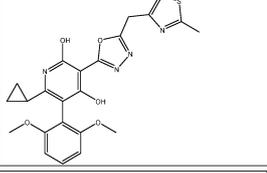
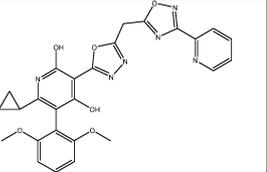
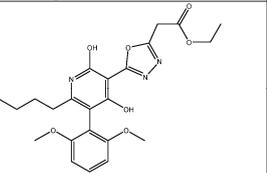
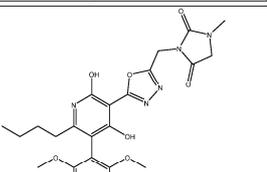
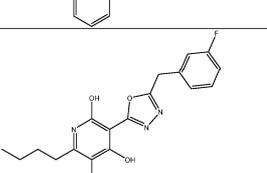
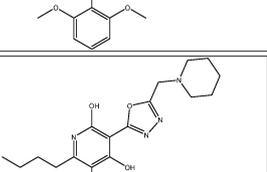
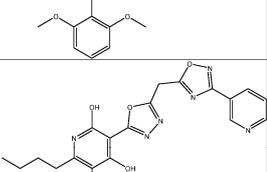
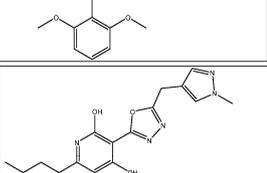
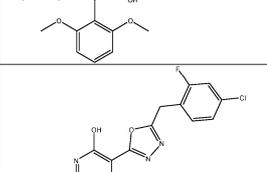
53		6-бутил-3-([5-(4-хлорфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.31 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.6 Гц, 2H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 5.50 (br. s., 2H), 3.70 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.94 A 512.3	B
54		6-бутил-3-([5-[2-(4-хлорфенил)-2-метилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.45 (br. s., 4H), 7.35 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.68 (br. s., 6H), 3.38 - 3.21 (m, 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.98 (br. s., 3H), 0.83 (br. s., 3H), 0.66 (br. s., 3H)	2.35 A 538.4	A
55		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-([3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 - 8.75 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.63 (ddd, J=7.6, 4.8, 1.4 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.70 (s, 7H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.09 (sxt, J=7.3 Гц, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 1H)	0.93 D 531.2	A
56		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-(4-(трифторметокси)фенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.44 (d, J=7.3 Гц, 2H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 6.65 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.37 (br. s., 2H), 3.62 (br. s., 6H), 2.07 (br. s., 2H), 1.26 (br. s., 2H), 1.01 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.59 (br. s., 3H)	2.09 A 546.4	A
57		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-(3-фтор-5-(трифторметил)фенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.72 (br. s., 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.56 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.07 A 548.3	B
58		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-[2-(1-метил-1H-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.56 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.52 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.0 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.81 (br. s., 3H), 3.69 (br. s., 6H), 3.55 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 2H), 2.16 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.67 (br. s., 3H)	1.67 A 530.4	A
59		6-бутил-3-([5-(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.41 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.45 (br. s., 1H), 7.36 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.51 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.62 A 497.4	A
60		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-[2-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.86 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.28 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.03 (d, J=6.4 Гц, 2H), 6.65 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.76 (br. s., 3H), 3.62 (br. s., 6H), 3.47 (br. s., 4H), 2.08 (br. s., 2H), 1.27 (br. s., 2H), 1.02 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.59 (br. s., 3H)	1.92 A 574.4	B

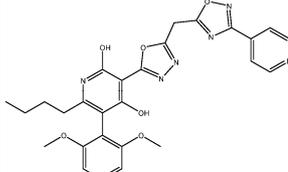
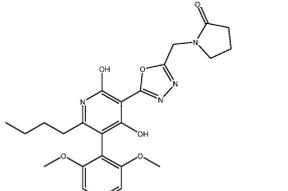
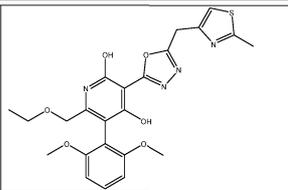
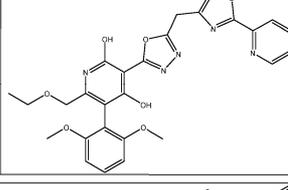
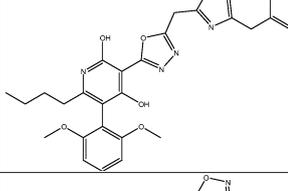
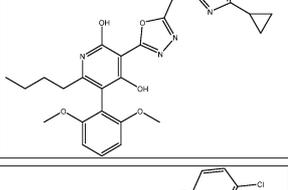
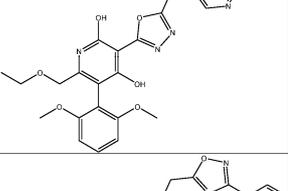
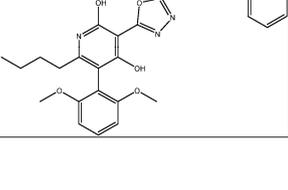
61		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.21 (d, J=12.2 Гц, 2H), 6.66 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.29 (br. s., 1H), 3.62 (br. s., 6H), 3.49 (br. s., 2H), 3.05 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 2H), 1.26 (br. s., 2H), 1.02 (d, J=6.1 Гц, 2H), 0.59 (br. s., 3H)	1.69 A 503.4	A
62		6-бутил-3-[5-[2-(3,4-дихлорфенил)пропан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.29 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.80 (br. s., 6H), 1.32 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.30 A 558.3	A
63		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[(2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.33 - 7.22 (m, 1H), 6.66 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.86 (br. s., 2H), 4.05 (br. s., 3H), 3.62 (br. s., 6H), 2.08 (br. s., 2H), 1.27 (br. s., 2H), 1.02 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.59 (br. s., 3H)	1.32 A 468.4	A
64		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-метил-1-фенилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 3H), 7.04 (d, J=5.5 Гц, 2H), 6.74 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.71 (br. s., 6H), 3.05 (br. s., 2H), 2.17 (br. s., 2H), 1.40 (br. s., 6H), 1.35 (br. s., 2H), 1.11 (d, J=6.4 Гц, 2H), 0.68 (br. s., 3H)	2.12 A 504.4	A
65		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[4-(трифторметил)феноксиметил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.28 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.24 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.66 (d, J=7.6 Гц, 2H), 5.54 (br. s., 2H), 3.62 (br. s., 6H), 2.08 (br. s., 2H), 1.27 (br. s., 2H), 1.02 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.59 (br. s., 3H)	2.01 A 546.3	B
66		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[(5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.99 (dd, J=8.0, 1.4 Гц, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.6 Гц, 2H), 4.57 (br. s., 2H), 3.70 (s, 6H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.33 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.00 C 529.2	A
67		6-бутил-3-[5-(циклогексилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.83 (d, J=5.2 Гц, 2H), 2.15 (br. s., 2H), 1.86 - 1.56 (m, 6H), 1.39 - 0.99 (m, 9H), 0.67 (br. s., 3H)	2.11 A 468.5	A
68		6-бутил-3-[5-[2-(4-хлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (br. s., 5H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 3.26 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.10 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.05 A 510.4	A

69		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(оксан-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.85 (d, J=11.0 Гц, 2H), 3.69 (br. s., 6H), 3.30 (d, J=11.0 Гц, 2H), 2.90 (br. s., 2H), 2.14 (br. s., 2H), 2.03 (br. s., 1H), 1.65 (d, J=12.8 Гц, 2H), 1.33 (d, J=10.1 Гц, 4H), 1.09 (d, J=6.1 Гц, 2H), 0.67 (br. s., 3H)	1.56 A 470.4	B
70		6-бутил-3-[5-[(3-хлор-4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.67 (br. s., 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.41 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=5.8 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	1.98 A 514.3	A
71		6-бутил-3-[5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.72 (br. s., 2H), 7.60 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.48 (dd, J=10.5, 1.9 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 7.26 (dd, J=8.3, 1.7 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.33 (quin, J=7.6 Гц, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.08 D 514.1	A
72		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[2-(1,3-тиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.72 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.36 (t, J=7.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.70 (br. s., 6H), 3.53 (br. s., 2H), 3.44 (br. s., 2H), 2.16 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=5.8 Гц, 2H), 0.67 (br. s., 3H)	1.58 A 483.4	A
73		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[(3-(трифторметил)фенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.82 (br. s., 1H), 7.69 (br. s., 2H), 7.63 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.35 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.73 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.52 (br. s., 2H), 3.69 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.09 (d, J=6.1 Гц, 2H), 0.66 (br. s., 3H)	2.01 A 530.2	B
74		6-бутил-3-[5-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=9.3 Гц, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.09 (br. s., 1H), 6.67 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.62 (br. s., 6H), 3.21 (br. s., 2H), 3.04 (br. s., 2H), 2.09 (br. s., 2H), 1.27 (br. s., 2H), 1.02 (d, J=5.8 Гц, 2H), 0.59 (br. s., 3H)	1.99 A 512.4	A
75		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-[(3-(трифторметил)фенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65 (d, J=6.4 Гц, 2H), 7.54 (d, J=6.4 Гц, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 1H), 6.73 (d, J=7.3 Гц, 2H), 3.68 (br. s., 6H), 3.31 (br. s., 2H), 3.20 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=5.8 Гц, 2H), 0.65 (br. s., 3H)	2.12 A 544.3	B
76		6-бутил-3-[5-[(3,4-дифторфенокси)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=7.6 Гц, 2H), 5.48 (br. s., 2H), 3.68 (br. s., 6H), 2.14 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=4.9 Гц, 2H), 0.65 (br. s., 3H)	1.87 A 513.9	B

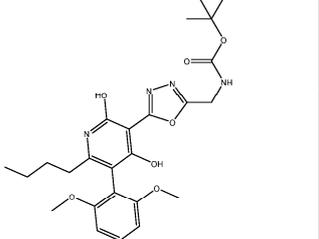
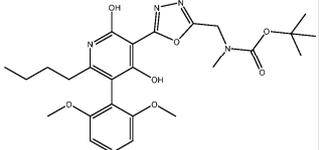
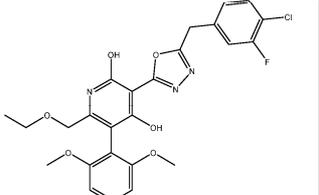
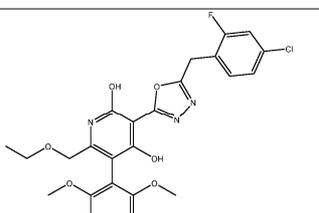
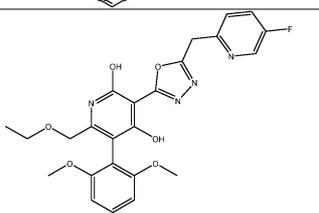
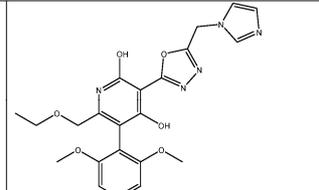
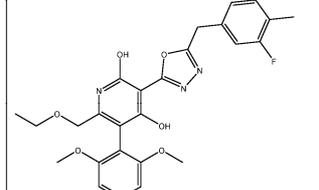
77		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.98 (d, J=4.0 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Гц, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.58 - 3.37 (m, 4H), 2.14 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=4.9 Гц, 2H), 0.65 (br. s., 3H)	1.92 A 544.3	B
78		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[1-фенил-1H-пиразол-4-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 8.49 (br. s., 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.49 (br. s., 2H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 6.73 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.30 (br. s., 2H), 3.68 (br. s., 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.09 (br. s., 2H), 0.65 (br. s., 3H)	2.01 B 528.4	B
79		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 11.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.33 (dt, J=15.1, 7.6 Гц, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.90 C 483.1	A
80		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.74 (d, J=6.1 Гц, 2H), 7.61 (br. s., 2H), 7.34 (br. s., 1H), 6.72 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.48 (br. s., 2H), 3.67 (br. s., 6H), 2.13 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 2H), 1.08 (br. s., 2H), 0.65 (br. s., 3H)	2.16 B 530.2	A
81		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(пиримидин-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 8.73 (br. s., 2H), 7.36 (d, J=4.0 Гц, 2H), 6.72 (d, J=7.6 Гц, 2H), 3.68 (br. s., 6H), 3.50 (d, J=13.7 Гц, 2H), 3.44 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 2H), 1.33 (br. s., 2H), 1.08 (d, J=5.8 Гц, 2H), 0.65 (br. s., 3H)	1.43 A 477.9	A
82		3-{5-[2-(1,3-бензотриазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 11.75 (s, 1H), 8.07 (dd, J=8.0, 0.5 Гц, 1H), 7.95 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.50 (td, J=7.6, 1.2 Гц, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.67 (t, J=6.9 Гц, 2H), 3.56 (t, J=8.0 Гц, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Гц, 3H)	2.07 C 533.2	A
83		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 8.75 (br. s., 1H), 8.05 (br. s., 1H), 8.01 (br. s., 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.67 (br. s., 6H), 3.58 (br. s., 2H), 3.50 (d, J=11.0 Гц, 2H), 2.15 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.65 (br. s., 3H)	1.65 A 545.2	A
84		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.83 (br. s., 2H), 7.46 (br. s., 3H), 7.39 - 7.29 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.47 (br. s., 2H), 3.67 (br. s., 6H), 2.55 (br. s., 3H), 2.14 (br. s., 2H), 1.32 (br. s., 2H), 1.07 (br. s., 2H), 0.64 (br. s., 3H)	2.19 B 559.2	A

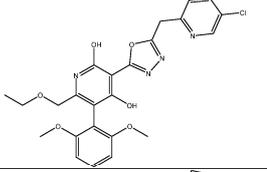
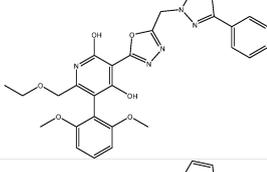
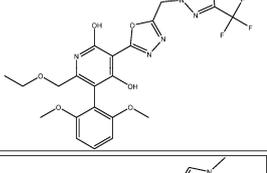
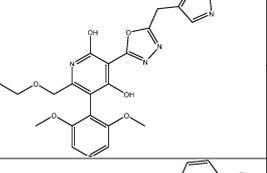
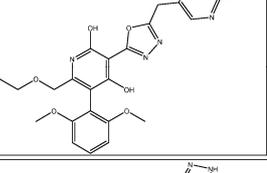
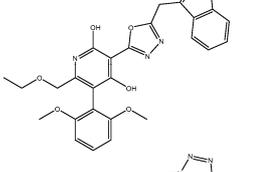
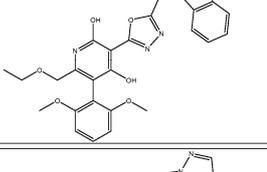
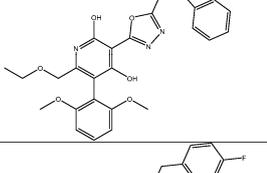
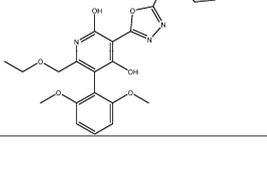
85		6-бутил-3-[(5-{2-(3,4-дихлорфенил)этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.58 (br. s., 1H), 7.48 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.66 (d, J=7.9 Гц, 2H), 3.62 (br. s., 6H), 3.23 (br. s., 2H), 3.05 (br. s., 2H), 2.08 (br. s., 2H), 1.27 (br. s., 2H), 1.02 (br. s., 2H), 0.59 (br. s., 3H)	2.16 A 544.3	B
86		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl ₃) δ 12.26 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 1.59 (quin, J=7.6 Гц, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 0.77 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.18 C 511.0	A
87		6-бутил-3-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl ₃) δ 11.94 (br. s., 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 0.79 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.29 C 506.0	B
88		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(диметиламино)4-фторфенил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.35 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 5.14 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 6H), 2.23 (br. s., 6H), 2.15 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.92 A 523.4	A
89		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.71 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.43 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.27 (q, J=6.8 Гц, 2H), 0.99 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.41 A 505.3	A
90		3-[5-(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.53 - 7.29 (m, 5H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.27 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.63 A 498.6	A
91		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.92 (dd, J=7.3, 2.3 Гц, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Гц, 3H)	1.97 A 543.4	A
92		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.98 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.43 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 1.48 (br. s., 1H), 0.98 (d, J=4.9 Гц, 2H), 0.77 (d, J=6.7 Гц, 2H)	1.60 A 486.9	B

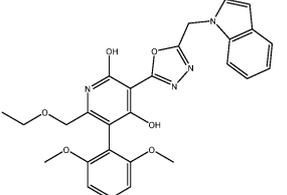
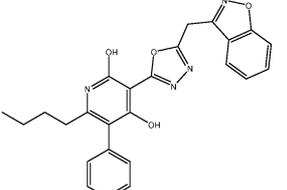
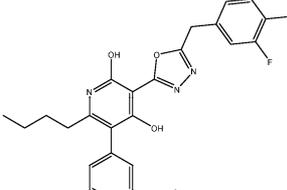
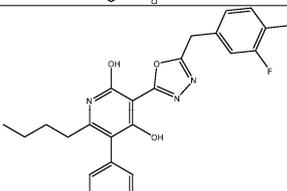
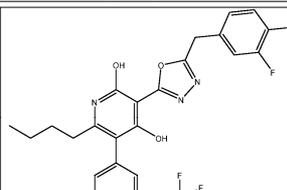
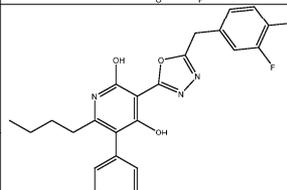
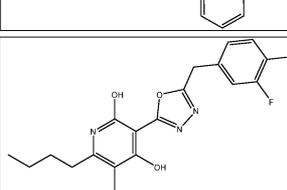
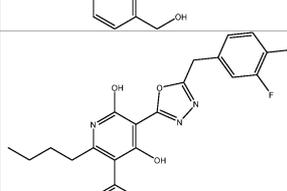
93		3-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.51 - 7.29 (m, 5H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 1.47 (br. s., 1H), 0.97 (d, J=4.3 Гц, 2H), 0.76 (d, J=6.4 Гц, 2H)	1.74 A 480.0	B
94		6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.43 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.2 Гц, 2H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.76 - 3.65 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 1.47 (d, J=5.5 Гц, 1H), 0.97 (d, J=4.6 Гц, 2H), 0.76 (d, J=7.0 Гц, 2H)	1.40 A 467.2	B
95		6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(5-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.08 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.03 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 1.47 (d, J=5.5 Гц, 1H), 0.97 (d, J=4.3 Гц, 2H), 0.77 (d, J=6.7 Гц, 2H)	1.37 A 515.0	A
96		этил 2-[(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетат	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.23 (t, J=6.9 Гц, 3H), 1.17 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.63 A 458.3	B
98		3-[(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1-метилимдазолондин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.34 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.89 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.18 A 498.1	A
99		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.41 (q, J=7.3 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (t, J=7.7 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.12 - 1.00 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.76 A 480.3	A
100		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(5-(пиперидин-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Гц, 2H), 3.74 (br. s., 6H), 3.67 (br. s., 2H), 2.44 (br. s., 4H), 2.15 (br. s., 2H), 1.50 (br. s., 4H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.07 (d, J=7.0 Гц, 2H), 0.64 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.57 A 469.1	B
101		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(5-[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.80 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.38 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.63 (dd, J=7.8, 5.0 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 1H), 1.41 - 1.30 (m, 1H), 1.14 - 1.03 (m, 1H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 1H)	1.87 C 531.1	A
102		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.34 A 466.1	C
103		6-бутил-3-[(5-(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.58 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.90 A 514.1	A

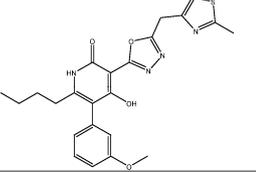
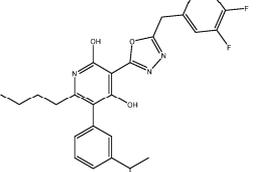
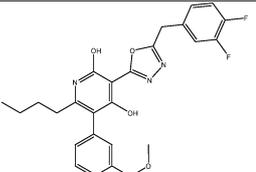
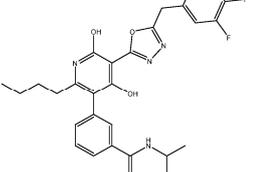
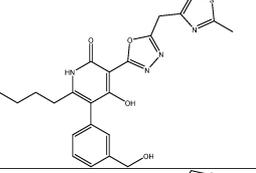
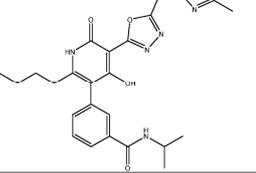
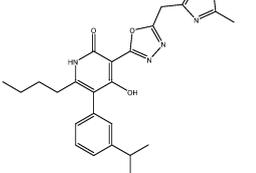
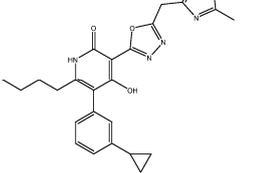
104		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-((3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-илпиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (d, J=4.6 Гц, 2H), 7.95 (d, J=5.2 Гц, 2H), 7.36 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.81 C 531.1	A
105		1-((5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пирролидин-2-он	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.73 (br. s., 1H), 11.62 (br. s., 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.75 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.47 (t, J=7.0 Гц, 2H), 2.30 (t, J=8.1 Гц, 2H), 2.15 (t, J=7.7 Гц, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.34 (dt, J=15.1, 7.5 Гц, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.80 C 469.0	A
106		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-((2-метил-1,3-иазол-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-илпиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.44 (s, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.28 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.00 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.25 A 485.2	A
107		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-((5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-илпиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J=4.3 Гц, 1H), 8.09 (d, J=7.3 Гц, 1H), 8.04 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 1H), 7.38 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.28 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.00 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.21 A 533.0	A
108		3-((5-((3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.38 - 7.21 (m, 6H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.34 (quin, J=7.4 Гц, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.12 C 544.1	A
109		6-бутил-3-((3-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 4H), 0.94 - 0.85 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H). Methine peak obscured by solvent	2.00 C 494.0	A
110		3-((5-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.41 - 3.20 (m, 2H), 1.00 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.41 A 499.1	A
111		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-((5-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.03 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 3H), 7.37 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.34 (quin, J=7.2 Гц, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.14 C 530.1	A

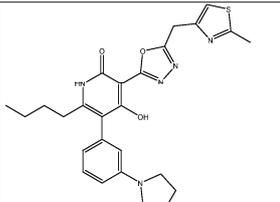
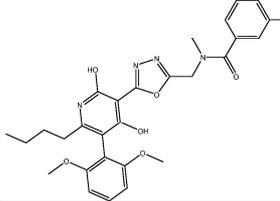
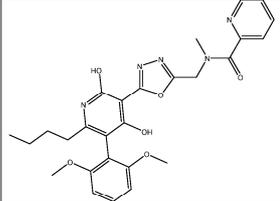
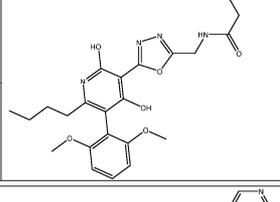
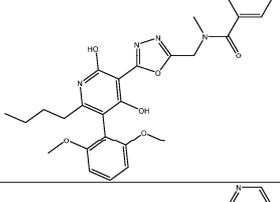
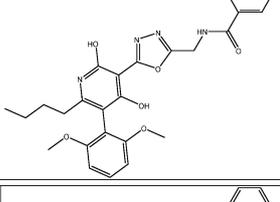
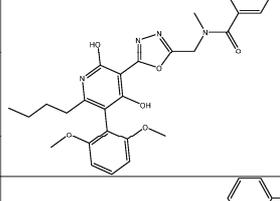
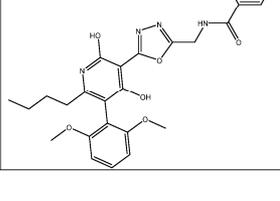
112		1-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пирролидин-2-он	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.38 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.65 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.61 (t, J=7.2 Гц, 2H), 3.53 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.47 (t, J=8.1 Гц, 2H), 2.13 (quin, J=7.6 Гц, 2H), 1.24 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.64 С 471.1	А
113		3-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)имидазолидин-2,4-дион	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.30 А 484.1	В
114		1-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-2-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.52 (ddd, J=9.0, 6.9, 1.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.46 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.35 (t, J=6.1 Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.8 Гц, 2H), 1.34 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.10 (sxt, J=7.3 Гц, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.36 А 479.1	А
115		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.34 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.33 А 452.2	В
116		3-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,3-оксазолидин-2-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.36 (t, J=7.9 Гц, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 8H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.39 А 471.3	А
117		4-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)морфолин-3-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.90 (t, J=4.9 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.54 (t, J=4.9 Гц, 2H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.37 А 485.4	А
118		трет-бутил 2-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетат	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.37 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.37 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.07 С 486.2	А
119		1-((5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-2-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.85 (d, J=6.7 Гц, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.47 (d, J=9.2 Гц, 1H), 6.35 (t, J=6.6 Гц, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.29 (q, J=6.7 Гц, 2H), 1.01 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.61 А 481.1	А

120		трет-бутил N-((5-(6-(2,4-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)карбамат	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.39 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.69 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.34 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 9H), 1.37 - 1.18 (m, 4H), 0.82 (t, J=7.4 Гц, 3H)	2.03 C 501.1	B
121		трет-бутил N-((5-(6-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N-метилкарбамат	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 7.39 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.84 - 4.64 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.06 (br. s., 3H), 2.35 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.55 - 1.41 (m, 11H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.4 Гц, 3H)	2.09 C 515.2	B
122		3-((5-((4-хлор-3-фторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.59 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.47 (d, J=10.4 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.26 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.26 (q, J=6.9 Гц, 2H), 0.98 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.71 A 516.3	A
123		3-((5-((4-хлор-2-фторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br. s., 1H), 11.44 (br. s., 1H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 0.98 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.70 A 516.0	A
124		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-((5-(5-фторпиридин-2-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.92 (br. s., 1H), 11.45 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=3.0 Гц, 1H), 7.78 (td, J=8.7, 3.0 Гц, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 4.4 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.27 (q, J=6.9 Гц, 2H), 0.99 (t, J=6.9 Гц, 3H)	0.84 D 483.1	A
125		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-((5-(1H-имидазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.86 (br. s., 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.00 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.36 (br. s., 4H), 3.30 (br. s., 2H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 1.00 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.12 A 454.3	B
126		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-((5-(3-фтор-4-метилфенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.42 - 7.02 (m, 4H), 6.68 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.39 (br. s., 6H), 3.22 (q, J=7.0 Гц, 2H), 2.18 (s, 3H), 0.94 (t, J=6.7 Гц, 3H)	1.78 A 496.2	A

127		3-[5-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.38 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.37 - 3.14 (m, 2H), 1.00 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.46 A 499.0	A
128		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((3-фенил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.01 (br. s., 1H), 7.87 - 7.70 (m, J=7.3 Гц, 2H), 7.45 - 7.25 (m, 4H), 6.84 (br. s., 1H), 6.78 - 6.63 (m, J=7.9 Гц, 2H), 5.85 (br. s., 2H), 3.95 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.38 - 3.14 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 0.99 (t, J=6.7 Гц, 3H)	1.62 A 530.3	A
129		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.20 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 1H), 6.86 (br. s., 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.45 - 3.21 (m, 8H), 1.00 (t, J=6.7 Гц, 3H)	1.54 A 522.2	B
130		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.69 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.17 (br. s., 2H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 3.28 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.01 (t, J=6.7 Гц, 3H)	1.30 A 468.3	B
131		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((6-фторпиридин-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.31 (br. s., 1H), 8.04 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.23 (d, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.36 (br. s., 3H), 3.28 (q, J=6.7 Гц, 3H), 1.00 (t, J=6.7 Гц, 3H)	1.32 A 483.2	A
132		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((1H-индазол-3-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.75 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (t, J=7.0 Гц, 1H), 6.66 (d, J=7.9 Гц, 2H), 4.63 (br. s., 2H), 3.87 (br. s., 2H), 3.63 (s, 6H), 3.21 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.94 (t, J=6.7 Гц, 3H)	1.50 A 504.3	A
133		3-[5-((1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.11 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.95 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.61 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.46 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.34 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.25 (q, J=6.5 Гц, 2H), 0.98 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.32 A 505.2	A
134		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((1H-индазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.17 (s, 1H), 7.80 (t, J=8.7 Гц, 2H), 7.45 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.34 (t, J=8.1 Гц, 1H), 7.20 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.71 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.10 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.25 (q, J=6.3 Гц, 2H), 0.97 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.43 A 504.0	A
135		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-((4-фторфенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.52 - 7.30 (m, 3H), 7.19 (t, J=8.2 Гц, 2H), 6.71 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.26 (q, J=6.6 Гц, 2H), 0.98 (t, J=6.6 Гц, 3H)	1.78 A 482.0	A

136		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1H-индол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65 - 6.94 (m, 6H), 6.67 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.49 (d, J=3.1 Гц, 1H), 5.96 - 5.73 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.68 - 3.58 (s, 6H), 3.21 (q, J=6.8 Гц, 2H), 0.94 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.75 A 503.3	B
138		3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-фенилпиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.71 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 7.27 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.41 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.11 (sxt, J=7.3 Гц, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.17 C 443.1	B
139		6-бутил-3-[5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 6.72 (m, 9H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59 - 3.58 (m, 1H), 2.26 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.49 - 1.31 (m, 2H), 1.13 - 0.99 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 2H), 0.74 - 0.56 (m, 3H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.83 A 468.1	B
140		6-бутил-3-[5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(3-этилфенил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.59 - 6.92 (m, 7H), 4.39 (s, 2H), 2.62 (q, J=7.3 Гц, 2H), 2.28 (br. s., 2H), 1.58 - 1.33 (m, 2H), 1.18 (t, J=7.5 Гц, 3H), 1.14 - 0.92 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.11 A 466.0	B
141		6-бутил-3-[5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.72 - 7.16 (m, 7H), 4.39 (s, 2H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 1.52 - 1.31 (m, 2H), 1.19 - 1.00 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.13 D 522.2	B
142		5-[3-(бензилокси)фенил]-6-бутил-3-[5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.61 - 6.77 (m, 12H), 5.11 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.27 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.50 - 1.33 (m, 2H), 1.17 - 1.00 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.29 A 544.0	B
143		6-бутил-3-[5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 7.07 (m, 7H), 4.52 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.29 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.18 - 1.02 (m, 2H), 0.69 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.53 A 468.0	A
144		6-бутил-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-[5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.45 (td, J=19.0, 9.0 Гц, 2H), 7.23 (br. s., 1H), 5.58 (br. s., 1H), 4.39 (s, 2H), 2.46 - 2.17 (m, 3H), 2.10 (br. s., 2H), 1.86 (br. s., 1H), 1.75 - 1.43 (m, 6H), 1.39 - 1.19 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.36 A 442.0	B

145		6-бутил-3-[(5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пирidin-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.51 - 6.98 (m, 7H), 4.37 (s, 2H), 2.89 (dt, J=13.7, 6.9 Гц, 1H), 2.26 (br. s., 2H), 1.39 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.18 (d, J=7.0 Гц, 6H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.42 А 480.1	В
146		6-бутил-3-[(5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[3-(метоксиметил)фенил]пирidin-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.55 - 7.10 (m, 7H), 4.43 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.27 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.17 - 1.02 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.95 А 482.1	В
147		3-(2-бутил-5-[(5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4,6-дигидропиридин-3-ил]-N-(пропан-2-ил)бензамид	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.29 - 7.17 (m, 8H), 4.31 (s, 2H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 2.20 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 2H), 1.21 - 1.02 (m, 8H), 0.68 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.54 А 522.9	В
148		6-бутил-4-гидрокси-3-[(5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,2-дигидропиридин-2-он	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.65 - 7.18 (m, 3H), 7.17 - 6.98 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.07 - 2.83 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.27 (br. s., 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.7 Гц, 6H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=6.9 Гц, 3H)	2.09 А 465.3	А
149		3-(2-бутил-4-гидрокси-5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил]-N-(пропан-2-ил)бензамид	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.22 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.92 - 7.65 (m, 2H), 7.55 - 7.28 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.25 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.51 - 1.32 (m, 2H), 1.21 - 1.00 (m, 8H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.32 А 508.0	А
150		6-бутил-5-(3-циклопропилфенил)-4-гидрокси-3-[(5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.10 - 6.86 (m, 3H), 4.44 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.28 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.93 (br. s., 1H), 1.49 - 1.35 (m, 2H), 1.17 - 1.03 (m, 2H), 0.95 (d, J=7.9 Гц, 2H), 0.68 (t, J=7.2 Гц, 5H)	1.99 А 463.3	А
151		6-бутил-4-гидрокси-5-(3-метоксифенил)-3-[(5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.25 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.5 Гц, 1H), 6.86 - 6.67 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.29 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.16 - 1.00 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.64 А 453.1	А
152		6-бутил-4-гидрокси-5-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-[(5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1,2-дигидропиридин-2-он	$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.50 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 6.94 (m, 2H), 4.52 (br. s., 2H), 4.44 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.29 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.62 - 1.30 (m, 2H), 1.18 - 1.01 (m, 2H), 0.69 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.24 А 453.0	В

153		6-бутил-4-гидрокси-3- {5-[(2-метил-1,3- тиазол-4-ил)метил]- 1,3,4-оксадиазол-2- ил]-5-[3-(пирролидин- 1-ил)фенил]-1,2- дигидропиридин-2-он	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.68 - 6.19 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 3.20 (br. s., 4H), 2.62 (s, 3H), 2.31 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.94 (br. s., 4H), 1.44 (d, J=6.7 Гц, 2H), 1.19 - 1.03 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.11 A 492.3	B
156		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)-3-хлор-N- метилбензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.02 (br. s., 2H), 3.70 (s, 6H), 3.05 (br. s., 3H), 2.14 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.96 D 553.3	A
157		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)-N- метилпиридин-2- карбоксамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.66 - 8.54 (m, 1H), 7.95 (dt, J=15.1, 7.5 Гц, 1H), 7.82 - 7.62 (m, 1H), 7.53 (dd, J=13.3, 7.0 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.07 (d, J=15.1 Гц, 2H), 3.70 (d, J=4.7 Гц, 6H), 3.14 (d, J=9.6 Гц, 3H), 2.16 (br. s., 2H), 1.34 (d, J=8.0 Гц, 2H), 1.10 (br. s., 2H), 0.67 (t, J=6.9 Гц, 3H)	0.84 D 520.4	A
158		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)-2- метоксиацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.64 (t, J=5.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.61 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.57 - 2.47 (m, 3H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Гц, 3H)	0.81 D 473.4	A
159		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)-N- метилпиридин-4- карбоксамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.78 - 8.62 (m, 2H), 7.62 (br. s., 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.31 (br. s., 1H), 6.70 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.00 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 3.68 (s, 6H), 3.03 (d, J=10.5 Гц, 3H), 2.09 (br. s., 2H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.76 D 520.4	A
160		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)пиридин- 3-карбоксамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.66 - 9.50 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.26 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.82 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.76 D 506.4	A
161		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)-2-хлор-N- метилбензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.73 - 7.31 (m, 5H), 6.75 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.08 (br. s., 2H), 3.74 - 3.63 (m, 6H), 3.05 (br. s., 3H), 2.93 (s, 2H), 2.17 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.35 (d, J=6.9 Гц, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.94 D 553.3	A
162		N-({5-[6-бутил-5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидропиридин-3- ил]-1,3,4-оксадиазол- 2-ил}метил)-3- хлорбензамид	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.94 (t, J=1.8 Гц, 1H), 7.86 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.6 Гц, 2H), 4.78 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Гц, 3H)	2.10 C 539.1	A

163		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-4-хлорбензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.93 (d, J=7.7 Гц, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.79 (d, J=5.0 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.94 D 539.3	A
164		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридин-4-карбоксамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, J=5.0 Гц, 2H), 7.81 (d, J=5.0 Гц, 2H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.82 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.75 D 506.4	A
165		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N-метилпиридин-3-карбоксамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.70 (d, J=15.4 Гц, 2H), 8.14 - 7.88 (m, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.30 (br. s., 1H), 6.69 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.00 (br. s., 2H), 3.68 (s, 6H), (d, J=10.5 Гц, 3H), 2.09 (br. s., 2H), 1.44 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.77 D 520.4	A
166		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2-фенилацетамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.37 - 7.29 (m, 5H), 7.23 (d, J=3.9 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.59 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 2.14 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.34 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.91 D 519.4	A
167		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-2,2-диметилпропанамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.53 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.01 (m, 1H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.88 D 485.5	A
168		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пиридин-2-карбоксамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.54 (t, J=5.8 Гц, 1H), 8.71 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.12 - 7.98 (m, 2H), 7.67 (d, J=4.7 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.82 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.86 D 506.4	A
169		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-N,2,2-триметилпропанамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.68 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.79 (br. s., 2H), 3.67 (s, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.06 (br. s., 2H), 1.36 - 1.29 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4 Гц, 3H)	2.03 C 499.2	A
170		3-[5-(аминометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.0 Гц, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.60 C 401.1	B
171		N-((5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)бензамида	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.91 (d, J=7.4 Гц, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.78 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.99 C 505.1	A

172		N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-N-метилбензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.50 (br. s., 5H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.03 (br. s., 2H), 3.71 (s, 6H), 3.06 (br. s., 3H), 2.17 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 0.68 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.99 C 519.2	A
173		N-({5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.78 (d, J=4.7 Гц, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 0.98 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.86 C 507.1	A
174		N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-3-метилбутанамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.33 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.54 (d, J=4.7 Гц, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.12 (br. s., 2H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.1 Гц, 6H), 0.65 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.99 C 485.1	A
175		N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.34 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.54 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.13 (t, J=7.0 Гц, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.32 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.14 - 0.96 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.81 C 443.1	A
176		N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-2,2,2-трифторацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.75 (d, J=5.8 Гц, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Гц, 3H)	1.95 C 497.0	B
178		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(пиридин-2-илметил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.99 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.0 Гц, 1H), 7.54 (d, J=9.2 Гц, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 6.81 - 6.62 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.53 - 2.49 (m, 4H), 2.17 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.44 - 1.21 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.80 A 520.0	B
179		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-метилацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.26 (d, J=5.0 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.66 (d, J=4.7 Гц, 3H), 2.16 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Гц, 3H)	0.97 D 443.4	A
180		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.77 (br. s., 1H), 7.46 - 7.25 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.34 (quin, J=7.4 Гц, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.75 C 429.1	B
181		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(пропан-2-ил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.86 (dd, J=13.3, 6.5 Гц, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 8H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.84 D 471.5	A

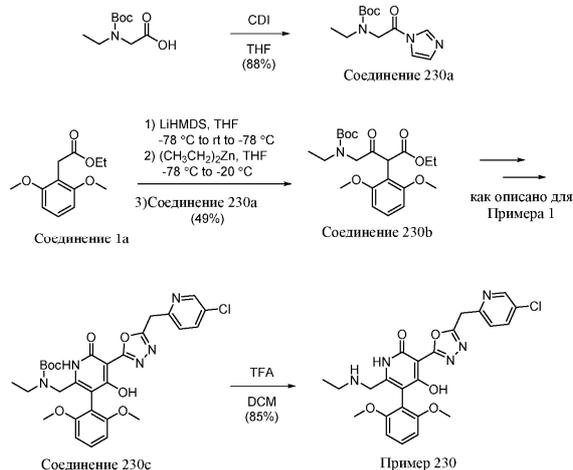
182		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N,N-диметилацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.37 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.80 D 457.5	A
183		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(4-метоксифенил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.52 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.92 (d, J=9.1 Гц, 2H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 9H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.88 D 535.4	B
184		4-(2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]ацетил)пиперазин-2-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.36 (d, J=19.3 Гц, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.74 (t, J=5.2 Гц, 1H), 3.70 (s, 6H), 3.64 (t, 1H), 3.22 (br. s., 2H), 2.15 (t, J=7.1 Гц, 2H), 1.34 (quint, J=7.5 Гц, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.75 D 512.4	A
185		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.54 (d, J=4.1 Гц, 4H), 2.42 (br. s., 2H), 2.33 (br. s., 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.46 - 1.29 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.70 D 512.5	B
186		N-бензил-2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.45 - 7.33 (m, 5H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.35 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.17 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.89 D 519.4	A
187		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-этилацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 0.96 (m, 5H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.83 D 457.5	A
188		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-циклопропилацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.37 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.69 (br. s., 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.71 - 0.58 (m, 5H), 0.48 (br. s., 2H)	0.83 D 469.5	A
189		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-пропилацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.06 (q, J=6.3 Гц, 2H), 2.15 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.85 D 471.5	A
190		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2-фторэтил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.34 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.82 D 475.4	A
191		2-{[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2,2-дифторэтил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 2H), 6.22 - 5.88 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.56 (t, J=16.4 Гц, 2H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.4 Гц, 3H)	0.85 D 493.4	A

192		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.33 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.14 - 0.99 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.87 D 511.4	A
193		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(2-метоксипропил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.38 (d, J=5.5 Гц, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.15 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.33 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.65 (t, J=6.9 Гц, 3H)	0.81 D 487.5	B
194		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.37 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.58 (t, J=6.6 Гц, 2H), 2.16 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.98 - 1.72 (m, 6H), 1.39 - 1.27 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.85 D 483.5	A
195		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 2.15 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.59 (br. s., 4H), 1.47 (br. s., 2H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.89 D 497.5	A
196		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 6H), 3.61 - 3.44 (m, 8H), 2.14 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.82 D 499.4	A
197		N-бутил-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.19 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.61 (d, J=8.3 Гц, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.63 (s, 6H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 1.93 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.42 (quin, J=7.0 Гц, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 6H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.67 (t, J=7.4 Гц, 3H)	0.94 D 485.4	A
198		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-пентилацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.28 (br. s., 1H), 7.39 - 7.24 (m, 1H), 6.72 (d, J=7.7 Гц, 2H), 3.92 (br. s., 2H), 3.68 (br. s., 6H), 3.09 (br. s., 2H), 2.14 (br. s., 2H), 1.43 (br. s., 2H), 1.36 - 1.20 (m, 6), 1.08 (d, J=7.2 Гц, 2H), 0.86 (br. s., 3H), 0.73 - 0.59 (m, 3H)	0.97 D 499.4	B
199		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(3-фторазетидин-1-ил)этан-1-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.53 - 5.33 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, J=14.6 Гц, 1H), 4.07 (d, J=6.9 Гц, 2H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.68 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.32 (d, J=7.2 Гц, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.0 Гц, 3H)	0.87 D 487.4	A
200		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этан-1-он	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.34 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.71 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.75 (t, J=12.2 Гц, 2H), 4.34 (t, J=12.4 Гц, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.86 (br. s., 5H), 2.13 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.29 (quin, J=7.6 Гц, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 2H), 0.61 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.91 D 505.3	A
201		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.53 (d, J=3.3 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.29 (d, J=3.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 2.17 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.94 C 512.1	A

203		6-бутил-3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.41 - 7.31 (m, 5H), 6.72 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.15 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.32 (t, J=7.7 Гц, 2H), 1.08 (q, J=7.0 Гц, 2H), 0.64 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.26 C 495.9	B
206		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-([5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 8.85 (d, J=5.2 Гц, 2H), 7.96 (d, J=5.0 Гц, 2H), 7.34 (t, J=8.1 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.12 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.6 Гц, 3H)	0.77 D 531.3	A
207		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-([5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 8.79 (d, J=4.4 Гц, 1H), 8.21 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.08 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Гц, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.14 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 2H), 1.11 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.4 Гц, 3H)	0.84 D 531.3	A
208		6-бутил-3-(5-([5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.99 (d, J=7.4 Гц, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	0.94 D 564.3	A
209		3-([5-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 7.41 - 7.25 (m, 6H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.35 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	0.92 D 544.4	A
210		6-бутил-3-(5-([5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.75 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (br. s., 2H), 1.39 - 1.29 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.17 C 564.1	B
211		6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-([5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (500 МГц, DMSO-d}_6\text{) } \delta$ 9.19 (s, 1H), 8.83 (d, J=5.0 Гц, 1H), 8.39 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.71 - 7.62 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.87 C 531.1	B
213		3-([5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3\text{) } \delta$ 7.92 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 1.25 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.96 C 523.1	A
214		3-([5-(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пириндин-2,4-диол	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3\text{) } \delta$ 7.33 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.53 (m, 2H), 1.25 (t, J=6.9 Гц, 3H)	2.10 C 516.1	A

215		1-((5-(2,6- диметоксифенил)-2,4- дигидроксипиридин-3- ил)-1,3,4-оксадиазол- 2- ил} метил}пирролидин -2-он	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 6.43 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.66 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 1.30 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.69 C 489.1	B
216		3-{5-[(6-хлорпиридин- 3-ил)метил]-1,3,4- оксадиазол-2-ил}-6- (этоксиметил)-5-(4- фтор-2,6- диметоксифенил)пириди н-2,4-диол	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.46 (d, J=2.2 Гц, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.58 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.89 C 517.1	A
220		3-[5-(1,2-бензоксазол- 3-илметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-6- бутил-5-(3-фтор-2,6- диметоксифенил)пириди н-2,4-диол (изомер 1)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.78 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.09 C 521.1	B
221		3-[5-(1,2-бензоксазол- 3-илметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-6- бутил-5-(3-фтор-2,6- диметоксифенил)пириди н-2,4-диол (изомер 2)	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7.78 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 0.70 (t, J=7.3 Гц, 3H)	2.09 C 521.1	A
225		3-[5-(1,2-бензоксазол- 3-илметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-6- бутил-5-(2,4,6- триметилфенил)пириди н-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.86 (br. s., 1H), 7.99 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.3 Гц, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.35 (br. s., 23H), 2.52 (br. s., 6H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.18 - 1.08 (m, 2H), 0.71 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.29 A 485.3	B
226		3-[5-(1,2-бензоксазол- 3-илметил)-1,3,4- оксадиазол-2-ил]-6- бутил-5-(2,6- дизтилфенил)пиридин -2,4-диол	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 12.34 (br. s., 1H), 10.84 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.7 Гц, 2H), 4.71 (s, 2H), 2.38 (q, J=7.6 Гц, 4H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 1.51 (dt, J=15.6, 7.7 Гц, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 2H), 1.11 (t, J=7.6 Гц, 6H), 0.77 (t, J=7.4 Гц, 3H)	1.12 D 499.4	A
228		5-(2,6- диметоксифенил)-6- (этоксиметил)-3-((5- {[1,2]оксазол[4,5- b]пиридин-3- илметил}-1,3,4- оксадиазол-2- ил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, J=4.3 Гц, 1H), 8.34 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.75 (dd, J=8.5, 4.3 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.28 (q, J=6.9 Гц, 2H), 1.00 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.21 A 506.2	A

Пример 230. 3-{5-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[[этиламино)метил]пиридин-2,4-диол



Соединение 230a. трет-Бутил (2-(1H-имидазол-1-ил)-2-оксоэтил)(этил)карбамат.

К раствору 2-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)уксусной кислоты (200 мг, 0.98 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (180 мг, 1.1 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением соединения 230a (220 мг, 0.87 ммоль, выход 88%) в виде желтого масла. ЖХ/МС (Метод E) Rt = 1.58 мин, m/z = 252.2 (N-H).

Соединение 230b. Этил 4-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-2-(2,6-диметоксифенил)-3-оксобутаноат.

К раствору соединения 1a (0.90 г, 4.0 ммоль) в THF (5 мл) при -78°C добавляли по каплям 1 M LiHMDS в THF (5.6 мл, 5.6 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до -78°C, затем добавляли по каплям 2 M раствор диэтилцинка в гексане (2.8 мл, 5.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до -20°C. Добавляли по каплям раствор Соединения 230a (1.2 г, 4.8 ммоль) в THF (1 мл), и реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, затем реакцию останавливали добавлением 1н. HCl. Реакционную смесь экстрагировали DCM (2×), и органические экстракты высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя от 0 до 30% EtOAc/гексанами, с получением соединения 230b (0.81 г, 2.0 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод E) Rt = 1.99 мин, m/z = 410.3 (M+H).

Соединение 230c. трет-Бутил N-[(5-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-3-(2,6-диметоксифенил)-4,6-дигидроксипиридин-2-ил)метил]-N-этилкарбамат.

Соединение 230c получали из соединения 230b как описано в общем способе, приведенном для примера 1 с общим выходом 5%. ЖХ/МС (Метод A) Rt = 1.76 мин, m/z = 598.4 (M+H).

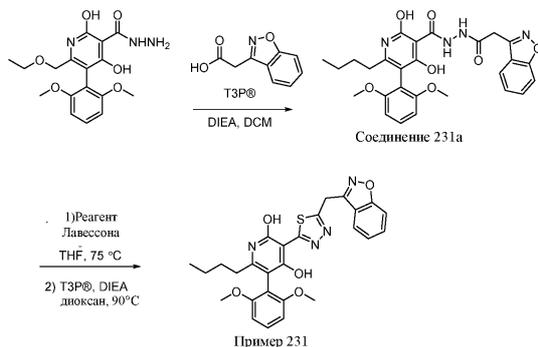
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.03-7.87 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.33 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.70 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.95 (br. m, 1H), 3.72 (br. m., 2H), 2.78 (br. m., 2H), 2.51 (br. s., 6H), 1.26 (s, 4H), 1.30 (s, 5H), 0.77 (br. s., 3H).

Пример 230. 3-{5-[(5-Хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]пиридин-2,4-диол.

К раствору соединения 230b (13 мг, 0.022 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0.1 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 230 (10 мг, 0.019 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод A) Rt = 0.95 мин, m/z = 498.1 (M+H).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.97 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.56 (s, 2H), 2.55 (m, 8H), 2.47 (br. s., 2H), 0.89 (t, J=6.7 Гц, 3H). Диапазон эффективных концентраций EC50 цАМФ АР1 человека - А.

Пример 231. 3-{5-[(1,2-Бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол



Соединение 231a. N¹-(2-(Бензо[d]изоксазол-3-ил)ацетил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксиинкотиногидразид.

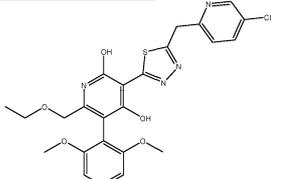
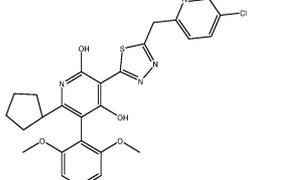
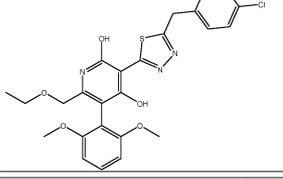
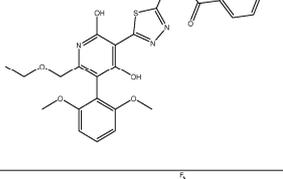
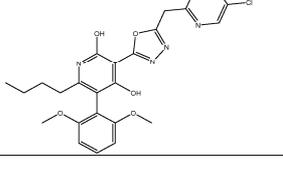
К смеси 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксиинкотиногидразида (80 мг, 0.22 ммоль, получен общими способами, приведенными для примера 1) и 2-(бензо[d]изоксазол-3-ил)уксусной кислоты (47 мг, 0.26 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли основание Хунига (0.058 мл, 0.33 ммоль) с последующим добавлением 50% раствора ТЗР® в этилацетате (0.20 мл, 0.33 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением Соединения 231a (82 мг, 0.16 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод D) Rt = 0.82 мин, m/z = 517.2 (M+H).

Пример 231. 3-{5-[(1,2-Бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол.

К раствору соединения 231a (82 мг, 0.16 ммоль) в THF (2 мл) добавляли реагент Лавессона (64 мг, 0.16 ммоль), и смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в диоксане (1 мл), затем добавляли основание Хунига (0.069 мл, 0.39 ммоль) с последующим добавлением 50% раствора ТЗР® в этилацетате (0.23 мл, 0.39 ммоль), и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 0.5 ч. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем концентрировали под пониженным давлением, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением примера 231 (56 мг, 0.11 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (Метод А) Rt = 2.013 мин, m/z = 521.0 (M+H).

¹H ЯМР(500 МГц, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.69 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 2H), 6.75 (d, J=8.5 Гц, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.28 (q, J=6.9 Гц, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Гц, 3H). Диапазон эффективных концентраций EC₅₀ цАМФ АР1 человека - В.

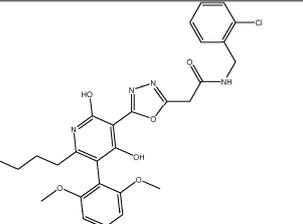
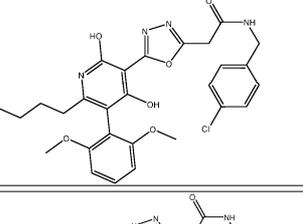
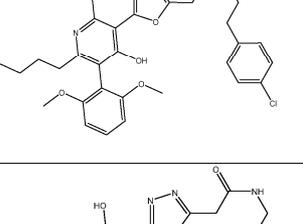
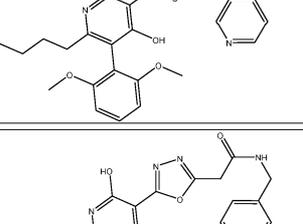
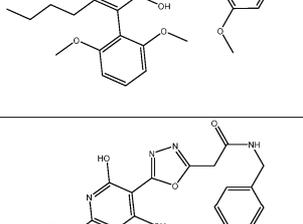
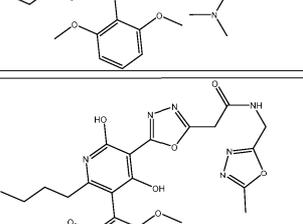
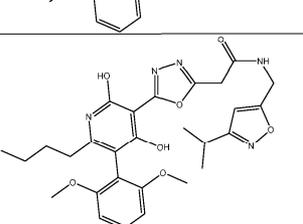
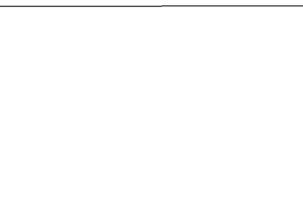
Примеры 232-235 получали с помощью общих способов, приведенных для примера 231. Примеры 236-245 получали с помощью общих способов, приведенных для примера 1. Примеры 246-251 получали с помощью общих способов, приведенных для примера 137. Примеры 252-273 получали с помощью общих способов, приведенных для примера 177. Примеры 274-276 получали с помощью общих способов, приведенных для примера 222.

При мер #	Структура	Наименование	¹ H ЯМР	ЖХ/МС Rt (мин) Метод М+Н	hАР1 сАМР EC ₅₀ (нМ) диапазон эффективных концентраций
232		3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 2.2 Гц, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.89 - 3.71 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.26 (q, J=7.0 Гц, 2H), 0.97 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.909 A 515.2	A
233		3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.62 (s, 1H), 7.95 (d, J=6.3 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.55 (s, 9H), 1.73 (br. s., 6H), 1.66 (br. s., 3H), 1.38 (br. s., 3H)	2.068 A 525.3	B
234		3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.45 - 7.27 (m, 5H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.26 (q, J=6.6 Гц, 2H), 0.98 (t, J=7.0 Гц, 3H)	2.341 A 514.3	B
235		N-({5-[(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)пиридин-2-карбоксамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.79 (t, J=6.0 Гц, 1H), 8.69 (d, J=4.3 Гц, 1H), 8.14 - 7.95 (m, 2H), 7.76 - 7.53 (m, 1H), 7.37 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.91 (d, J=6.0 Гц, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.26 (q, J=7.0 Гц, 2H), 3.16 (s, 2H), 0.97 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.656 A 524.1	B
236		6-бутил-3-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.49 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.18 (dd, J=9.5, 1.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.33 (quin, J=7.5 Гц, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.80 A 515.0	A

237		3-{5-[(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.50 (d, J=1.2 Гц, 1H), 8.19 (dd, J=9.5, 1.8 Гц, 1H), 7.38 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.28 (q, J=7.0 Гц, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.69 A 517.1	A
238		3-{5-[(5-хлорпирдин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.60 - 8.51 (m, 1H), 7.97 (dd, J=8.3, 2.1 Гц, 1H), 7.55 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.34 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.72 (d, J=8.4 Гц, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 1.71 (br. s., 6H), 1.63 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 2H)	1.722 A 509.3	A
239		3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.47 - 7.33 (m, 4H), 7.27 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.67 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.30 (br. s., 2H), 2.55 (s, 6H), 1.67 (br. s., 5H), 1.58 (br. s., 2H), 1.34 (br. s., 2H)	1.983 A 508.1	A
240		3-{5-[(5-хлорпирдин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.37 (s, 1H), 8.57 (d, J=2.5 Гц, 1H), 7.98 (dd, J=8.4, 2.6 Гц, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.37 (t, J=8.4 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.38 (dd, J=6.5, 3.4 Гц, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.19 (s, 3H)	1.25 D 529.3	A
242		3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.79 (br. s., 1H), 11.41 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.43 (t, J=7.3 Гц, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.38 (br. s., 4H), 3.19 (s, 3H)	1.31 D 535.2	B
243		5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(фениламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.35 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.11 (t, J=7.8 Гц, 2H), 6.77 - 6.66 (m, 4H), 6.61 (t, J=7.2 Гц, 1H), 4.60 (br. s., 2H), 3.94 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.669 A 479.1	B
244		3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 11.35 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 4H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.41 - 3.30 (m, 4H), 3.19 (s, 3H)	2.050 E 526.3	B
246		N-({5-[6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипирдин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.35 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.64 - 7.41 (m, 3H), 6.97 - 6.81 (m, 2H), 6.63 (br. s., 1H), 4.71 (d, J=4.5 Гц, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.26 - 1.97 (m, 2H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.51 A 505.0	A
247		N-({5-[6-бутил-2,4-дигидрокси-5-[2-метокси-5-(пропан-2-ил)фенил]пирдин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)бензамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.34 (t, J=5.3 Гц, 1H), 7.90 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.63 - 7.45 (m, 3H), 7.22 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.07 - 6.90 (m, 2H), 4.78 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H), 1.18 (t, J=5.9 Гц, 6H), 1.12 - 1.02 (m, 2H), 0.65 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.09 A 517.1	A

248		3-[5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(этоксиметил)-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.95 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.78 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.09 - 3.89 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (quin, J=6.7 Гц, 2H), 0.99 (t, J=7.0 Гц, 4H)	1.48 A 475.0	A
249		3-[5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(этоксиметил)-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.18 - 6.89 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.09 - 3.88 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.34 - 3.11 (m, 2H), 0.99 (t, J=6.9 Гц, 3H)	1.71 A 468.2	A
250		N-([5-[6-бутил-5-(2,3-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)бензамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.33 (br. s., 1H), 7.90 (d, J=7.4 Гц, 2H), 7.60 - 7.46 (m, 4H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 6.66 (d, J=6.6 Гц, 1H), 4.72 (d, J=5.0 Гц, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.37 (d, J=6.9 Гц, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 3H)	1.48 A 505.4	A
251		N-([5-[6-(этоксиметил)-2,4-дигидрокси-5-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил)бензамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.26 (t, J=5.5 Гц, 1H), 7.90 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 4H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.06 - 6.87 (m, 3H), 4.68 (d, J=5.5 Гц, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.27 (q, J=6.6 Гц, 2H), 1.07 - 0.90 (m, 3H)	1.30 A 477.0	A
252		2-[5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(пиридин-3-ил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 10.78 (NH), 8.79 (br. s., 1H), 8.34 (br. s., 1H), 8.07 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.37 (t, J=8.5 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.42 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.40 A 506.2	A
253		2-[5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидрокси-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 7.53 (d, J=3.0 Гц, 1H), 7.38 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.29 (d, J=3.0 Гц, 1H), 6.75 (d, J=8.3 Гц, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.28 (q, J=6.9 Гц, 2H), 1.00 (t, J=7.0 Гц, 3H)	1.18 C 514.1	A
254		N-[(1,3-бензотиазол-2-ил)метил]-2-[5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 9.43 - 9.30 (NH), 8.07 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.97 (d, J=7.9 Гц, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.44 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.36 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.76 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.617 A 576.2	A
255		2-[5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[(пиридин-3-ил)метил]ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.92 (NH), 8.53 (s, 1H), 8.48 (d, J=4.3 Гц, 1H), 7.74 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.44 - 7.26 (m, 2H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.38 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.14 (d, J=7.3 Гц, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.358 A 520.2	A

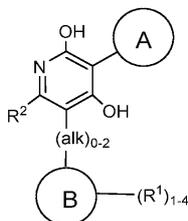
256		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.03 (NH), 8.06 (s, 1H), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.46 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.15 (br. s., 2H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1 596 B 510.2	A
257		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[2-(4-сульфамонилфенил)этил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.47 (NH), 7.77 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.45 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 6.78 - 6.63 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 6H), 3.54 - 3.32 (m, 2H), 2.85 (t, J=7.0 Гц, 2H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.862 A 612.1	A
258		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[2-(2-хлорфенил)этил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.48 (NH), 7.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.35 (d, J=5.2 Гц, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.36 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.89 (t, J=6.9 Гц, 2H), 2.15 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.19 - 1.02 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.806 A 567.1	A
259		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-[(3-хлорфенил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.90 (NH), 7.43 - 7.21 (m, 5H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.35 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.0 Гц, 2H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.18 - 0.99 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.749 A 553.1	A
260		N-бензил-2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-метилацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.57 - 7.23 (m, 6H), 6.72 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.12 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.701 A 533.2	A
261		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-метил-N-(2-фенилэтил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.43 - 7.15 (m, 6H), 6.74 (d, J=7.6 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.70 (br. s., 6H), 2.93 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.79 (t, J=7.3 Гц, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.09 (d, J=6.7 Гц, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.778 A 546.9	A
262		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.81 (NH), 7.37 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.00 (d, J=1.0 Гц, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.18 (s, 1H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.729 A 467.1	A
263		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 7.36 (t, J=8.3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Гц, 2H), 6.24 (br. s., 1H), 4.15 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (t, J=1.0 Гц, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.736 A 509.1	A
264		2-(5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(2-метилфенил)метилацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.73 (NH), 7.37 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.32 (d, J=5.2 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 0.98 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.743 A 533.2	A

265		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(2-хлорфенил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.90 (NH), 7.46 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 3H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.41 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.70 (s, 5H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.15 - 0.99 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	2.009 A 553.1	A
266		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(4-хлорфенил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.90 (NH), 7.49 - 7.30 (m, 5H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.33 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.18 (t, J=1.0 Гц, 2H), 1.43 - 1.28 (m, J=7.0 Гц, 2H), 1.15 - 1.03 (m, J=7.0 Гц, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.750 A 553.3	A
267		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[2-(4-хлорфенил)этил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.41 (NH), 7.35 (d, J=7.9 Гц, 3H), 7.27 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.74 (d, J=8.5 Гц, 2H), 3.92 (br. s, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.33 (q, J=6.1 Гц, 2H), 2.75 (t, J=6.7 Гц, 2H), 2.16 (t, J=7.2 Гц, 2H), 1.59 - 1.49 (m, J=10.7 Гц, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.834 A 567.1	A
268		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(пиридин-4-ил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.99 (NH), 8.51 (d, J=4.9 Гц, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 3H), 6.71 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.37 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 2.11 (t, J=7.0 Гц, 2H), 1.38 - 1.27 (m, J=7.5, 7.5 Гц, 2H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.337 A 520.2	A
269		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-(4-метоксифенил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.77 (NH), 7.37 (t, J=8.2 Гц, 1H), 7.24 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.91 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.27 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.43 - 1.29 (m, J=7.3, 7.3 Гц, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.701 A 549.1	A
270		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[[4-(диметиламино)фенил]метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 8.68 (NH), 7.36 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.13 (d, J=7.9 Гц, 2H), 6.80 - 6.61 (m, J=17.2, 8.1 Гц, 4H), 4.21 (d, J=5.2 Гц, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (s, 6H), 2.87 (s, 6H), 2.16 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.2 Гц, 3H)	1.694 A 562.2	A
271		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.10 (NH), 7.37 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.74 (d, J=8.2 Гц, 2H), 4.54 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.15 - 0.99 (m, 3H), 0.66 (t, J=7.2 Гц, 4H)	1.652 A 525.2	A
272		2-[5-(6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидропиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-N-[3-(пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил]ацетамид	¹ H ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ 9.02 (t, J=5.5 Гц, 1H), 7.35 (t, J=8.2 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.2 Гц, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.43 (d, J=5.5 Гц, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.97 (dt, J=14.0, 7.2 Гц, 1H), 2.15 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.603 A 552.2	A

273		2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси-пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-сульфамилфенил)метил]ацетамид	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 8.95 (NH), 7.80 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.50 (d, J=7.9 Гц, 2H), 7.35 (t, J=1.0 Гц, 1H), 6.73 (d, J=8.5 Гц, 2H), 4.41 (d, J=5.8 Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 2.15 (t, J=7.6 Гц, 2H), 1.38 - 1.27 (m, J=7.3, 7.3 Гц, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 0.67 (t, J=7.3 Гц, 3H)	1.463 A 598.3	B
274		3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8.62 - 8.37 (m, 1H), 7.73 - 7.55 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.79 - 6.63 (m, 1H), 6.56 - 6.38 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 - 3.39 (m, 2H), 1.38 - 1.26 (m, 3H)	0.80 D 485.0	A
275		3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8.40 (br. s., 1H), 7.53 (br. s., 1H), 7.36 - 7.09 (m, 2H), 6.59 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.43 (d, J=8.1 Гц, 1H), 4.28 (br. s., 2H), 4.14 (q, J=15.3 Гц, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 2.75 (br. s., 2H), 1.22 - 1.15 (m, 3H)	0.80 D 485.0	B
276		3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дигидроксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол	1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 12.06 - 11.78 (m, 1H), 11.40 - 11.21 (m, 1H), 9.26 - 9.05 (m, 2H), 8.69 - 8.45 (m, 1H), 8.11 - 7.82 (m, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 1H), 6.37 (d, J=8.0 Гц, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.33 (d, J=6.9 Гц, 2H), 1.03 (t, J=6.9 Гц, 3H)	0.71 D 471.0	B

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

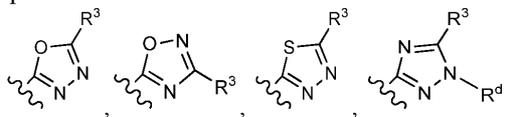


(I)

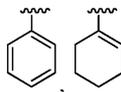
или его фармацевтически приемлемая соль, где

(alk)₀₋₂ представляет собой связь;

кольцо А независимо выбрано из



кольцо В независимо выбрано из



и пиридинил;

R¹ независимо выбран из H, галогена, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, C₁₋₄ алкила, -(CH₂)_n-C₃₋₆ карбоциклила;

R² независимо выбран из C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила и C₃₋₆ циклоалкила; при условии, что когда

R² представляет собой C₁₋₅ алкил, атом углерода, кроме атома углерода, присоединенного непосредственно к пиридиновому кольцу, может быть заменен на O, N и S;

R³ независимо выбран из

-(CR⁴R⁴)_rC(=O)OC₁₋₄ алкила,

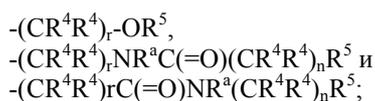
-(CR⁴R⁴)_rNR^aR^a,

-(CR⁴R⁴)_rC(=O)NR^aR^a,

-(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)C₁₋₄ алкила, замещенного 0-5 R^c,

-(CR⁴R⁴)_rNR^aC(=O)(CR⁴R⁴)_nOC₁₋₄ алкила,

-(CR⁴R⁴)_r-R⁵,



R^4 независимо выбран из H, галогена, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила; или R^4 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^5 независимо выбран из фенила $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-10}$ карбоцикла и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, каждый замещен 0-3 R^6 ;

R^6 независимо выбран из H, галогена, $=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-5} алкила, замещенного 0-3 R^e , $(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ карбоцикла, замещенного 0-3 R^e и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла;

R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e , C_{2-6} алкинила; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^e ;

R^b независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^d независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

R^e независимо выбран из F, Cl, Br и $-(\text{CH}_2)_n\text{O}$ C_{1-4} алкила;

n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

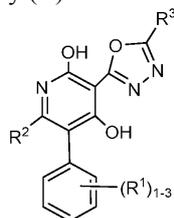
g независимо выбран из 0, 1, 2 и 3; и

r независимо выбран из 0, 1 и 2;

причем "гетероцикл", "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" означает стабильное 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное моноциклическое или бициклическое или 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- или 14-членное полициклическое гетероциклическое кольцо, которое содержит атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; и включающее любую полициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом; и

причем "гетероарил" предназначен для обозначения стабильных 5-6-членных моноциклических ароматических углеводородов, которые включают по меньшей мере один гетероатомный кольцевой член, выбранный из группы, состоящей из N, O и S; и причем "арил" обозначает моноциклические или бициклические ароматические C_{6-10} углеводороды.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 независимо выбран из F, Cl, Br, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^b$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ и C_{1-4} алкила;

R^2 независимо выбран из C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкинила и C_{3-6} циклоалкила; при условии, что когда R^2 представляет собой C_{1-5} алкил, атом углерода, кроме атома углерода, присоединенного непосредственно к пиридиновому кольцу, может быть заменен на O и S;

R^3 независимо выбран из

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкила,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{R}^a$,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкила, замещенного 0-5 R^e ,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{OC}_{1-4}$ алкила,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r-\text{R}^5$,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r-\text{OR}^5$,

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$, и

$-(\text{CR}^4\text{R}^4)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a(\text{CR}^4\text{R}^4)_n\text{R}^5$;

R^4 независимо выбран из H, F, Cl, $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкил})_2$, OC_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила; или R^4 и R^4 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил;

R^5 независимо выбран из фенила $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла, каждый замещен 0-3 R^6 ;

R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-\text{OR}^b$, $=\text{O}$, CN, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^a\text{R}^a$, C_{1-4} алкила, замещенного 0-3 R^e и $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероцикла;

R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^e ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^e ; R^b независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

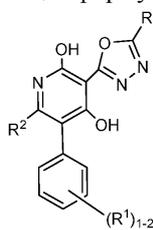
R^c независимо выбран из F, Cl, Br и $-(CH_2)_nOC_{1-4}$ алкила;

p независимо выбран из 0, 1, 2 и 3;

g независимо выбран из 1, 2 и 3 и

r независимо выбран из 0, 1 и 2.

3. Соединение по любому из пп.1-2, имеющее формулу (V)



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 независимо выбран из $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$ и циклопропила;

R^2 независимо выбран из C_{1-4} алкила, C_{2-4} алкенила, C_{3-6} циклоалкила и $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 независимо выбран из

$-CH_2C(=O)OC_{1-4}$ алкила,

$-CH_2NR^aR^a$,

$-CH_2C(=O)NR^aR^a$,

$-CH_2NHC(=O)C_{1-4}$ алкила, замещенного 0-3 R^c ,

$-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_{0-2}OC_{1-4}$ алкила,

$-CH_2-R^5$,

$-CH_2-OR^5$,

$-CH_2NR^aC(=O)(CH_2)_{0-2}R^5$ и

$-CH_2C(=O)NR^a(CH_2)_{0-2}R^5$;

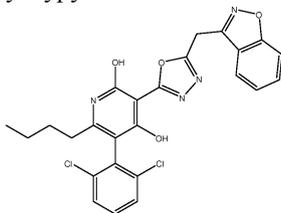
R^5 независимо выбран из фенила, C_{3-6} циклоалкила и гетероцикла, каждый замещен 0-3 R^6 ;

R^6 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-OR^b$, $=O$, CN, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, C_{1-4} алкила замещенного 0-3 R^c и $-(CH_2)_n$ -гетероциклила;

R^a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, замещенного 0-5 R^c ; или R^a и R^a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, замещенное 0-5 R^c ;

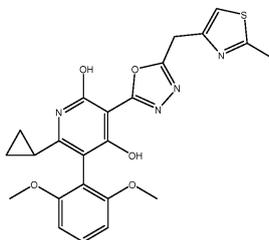
n независимо выбран из 0, 1, 2 и 3.

4. Соединение по п.1, имеющее структуру



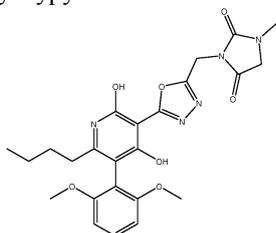
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, имеющее структуру



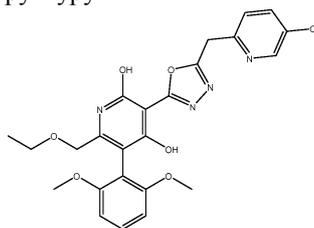
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, имеющее структуру



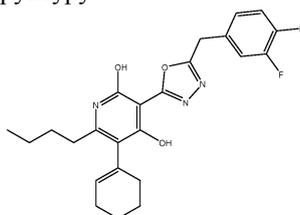
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, имеющее структуру



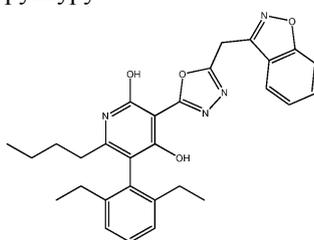
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, имеющее структуру



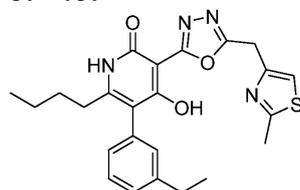
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, имеющее структуру



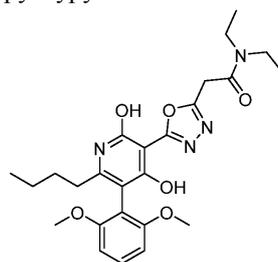
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, имеющее структуру



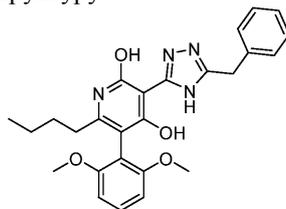
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.1, имеющее структуру



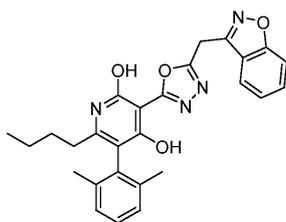
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.1, имеющее структуру



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

- 3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметокси-4-метилфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиридин-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенилэтил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(2-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пирозин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1-фенилциклопропил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-фенилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(феноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 3-(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(5-метил-1H-пирозол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пирозин-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиримидин-5-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(дифтор(фенил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,3-бензоксазол-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметокси-4-метилфенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(бут-3-ен-1-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(5-фенил-1,3-оксазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(6-хлорпиримидин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)пропан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-

диол,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дихлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[4-фтор-3-(трифторметил)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(2,4-дихлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 4-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метилбензонитрил,
 6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-(5-{[2-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-4-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[1-(4-хлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(4-фторфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1Н-индазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 4-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-1,2-дигидрофалазин-1-он,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[метокси(фенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[2-(1,3-бензоксазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(4-фтор-3-метоксифенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1,3-тиазол-5-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(3,4-дихлорфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[3-(пиразин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(4-хлорфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)-2-метилпропил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[4-(трифторметокси)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-фтор-5-(трифторметил)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1-метил-1Н-1,3-бензодиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(2-хлорпиридин-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(3,4-дихлорфенил)пропан-2-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}

ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(2-метил-1-фенилпропан-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[4-(трифторметил)феноксиметил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(циклогексилметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(4-хлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(оксан-4-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3-хлор-4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(1,3-тиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(трифторметил)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(3,4-дифторфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[4-(трифторметил)фенил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-[5-(3,4-дифторфеноксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[4-(трифторметил)фенил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[2-(пиримидин-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[2-(1,3-бензотиазол-2-ил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{2-[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-метил-2-фенил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[2-(3,4-дихлорфенил)этил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(диметиламино)(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил) пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(5-метил-2-фенил-1,3-оксазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил) пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-циклопропил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

этил 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} ацетат,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил)-1-метилимидазолидин-2,4-дион,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(пиперидин-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 1-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил} пирролидин-2-он,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-(5-{[5-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-3-{5-[(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил) пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 1-{5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил} пирролидин-2-он,
 3-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил} имидазолидин-2,4-дион,
 1-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-[5-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил}-1,3-оксазолидин-2-он,
 4-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил} морфолин-3-он,
 трет-бутил 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} ацетат,
 1-{5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
 трет-бутил N-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил} карбамат,
 трет-бутил N-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} метил}-N-метилкарбамат,
 3-{5-[(4-хлор-3-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил) пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлор-2-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил) пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(3-фтор-4-метилфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил} пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(6-фторпиридин-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-индазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
3-[5-(1Н-1,2,3-бензотриазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-индазол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(4-фторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-[5-(1Н-индол-1-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(3-этилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-фенилпиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-этилфенил)пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(трифторметокси)фенил]пиридин-2,4-диол,
5-[3-(бензилокси)фенил]-6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(гидроксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол,
6-бутил-5-(циклогекс-1-ен-1-ил)-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-2,4-диол,
6-бутил-3-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(метоксиметил)фенил]пиридин-2,4-диол,
3-(2-бутил-5-{5-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-4,6-дигидрокси)пиридин-3-ил)-N-(пропан-2-ил)бензамид,
6-бутил-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(пропан-2-ил)фенил]-1,2-дигидропиридин-2-он,
3-(2-бутил-4-гидрокси-5-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-N-(пропан-2-ил)бензамид,
6-бутил-5-(3-циклопропилфенил)-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
6-бутил-4-гидрокси-5-(3-метоксифенил)-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
6-бутил-4-гидрокси-5-[3-(гидроксиметил)фенил]-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1,2-дигидропиридин-2-он,
6-бутил-4-гидрокси-3-{5-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-[3-(пирролин-1-ил)фенил]-1,2-дигидропиридин-2-он,
6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-{5-[(метиламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-N-метил-2-фенилацетамид,
N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-3-хлор-N-метилбензамид,
N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид,
N-({5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидрокси)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)-2-метоксиацетамид,

фторэтил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(2,2-дифторэтил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(2-метоксиэтил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этан-1-он,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(пиперидин-1-ил)этан-1-он,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(морфолин-4-ил)этан-1-он,

N-бутил-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-пентилацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(3-фторазетидин-1-ил)этан-1-он,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этан-1-он,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид,

3-(3-бензил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{3-[(4-хлорфенил)метил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-(5-бензил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-(5-{[5-(4-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[5-(пиридин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[5-(пиридин-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-(5-{[5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(5-бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-(5-{[5-(3-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[5-(пиридин-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]метил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,

1-(5-[6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)-1,2-дигидропиридин-2-он,

3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

1-(5-[6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)пирролидин-2-он,

3-{5-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(4-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3,5-диметоксипиридин-4-ил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,

6-бутил-3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(3-фтор-2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диметилфенил)пиридин-2,4-диол,

3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,4,6-триметилфенил)пиридин-

2,4-диол,
 3-[5-(1,2-бензоксазол-3-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-6-бутил-5-(2,6-диэтилфенил)пиридин-2,4-диол,
 6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-3-(5-{[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-илметил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-(5-{[1,2]оксазоло[4,5-b]пиридин-3-илметил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дигидроксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(этиламино)метил]пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 N-({5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил}метил)пиридин-2-карбоксамид,
 6-бутил-3-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-циклопентил-5-(2,6-диметоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол,
 5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-3-{5-[(фениламино)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-диметоксифенил)-6-[(2-метоксиэтокси)метил]пиридин-2,4-диол,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,5-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)бензамид,
 N-[(5-{6-бутил-2,4-дигидрокси-5-[2-метокси-5-(пропан-2-ил)фенил]пиридин-3-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]бензамид,
 3-{5-[(1,2-бензоксазол-3-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 3-{5-[(4-хлорфенил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,
 N-({5-[6-бутил-5-(2,3-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)бензамид,
 N-({5-[6-(этоксиметил)-2,4-дигидрокси-5-(2-метоксифенил)пиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}метил)бензамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(пиридин-3-ил)ацетамид,
 2-{5-[5-(2,6-диметоксифенил)-6-(этоксиметил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид,
 N-[(1,3-бензотиазол-2-ил)метил]-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(пиридин-3-ил)метил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(1,3-оксазол-2-ил)метил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[2-(4-сульфоилфенил)этил]ацетамид,
 2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[2-

(2-хлорфенил)этил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(3-хлорфенил)метил]ацетамид,

N-бензил-2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-метилацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-метил-N-(2-фенилэтил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-(3-метил-1Н-пиразол-5-ил)ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(2-метилфенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(2-хлорфенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[2-(4-хлорфенил)этил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(пиридин-4-ил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-метоксифенил)метил]ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-диметиламино)фенил]метил}ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]ацетамид, 271

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(3-пропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]метил}ацетамид,

2-{5-[6-бутил-5-(2,6-диметоксифенил)-2,4-дигидроксипиридин-3-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-N-[(4-сульфоилфенил)метил]ацетамид,

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол,

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-6-(этоксиметил)-5-(2-гидрокси-6-метоксифенил)пиридин-2,4-диол, и

3-{5-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}-5-(2,6-дигидроксифенил)-6-(этоксиметил)пиридин-2,4-диол.

15. Фармацевтическая композиция для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль.

16. Применение соединения по любому из пп.1-14 или композиции по п.15 для для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

17. Способ лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.15.

18. Способ по п.17, где указанные сердечно-сосудистые заболевания представляют собой ишемическую болезнь сердца, инсульт, сердечную недостаточность, систолическую сердечную недостаточность, диастолическую сердечную недостаточность, диабетическую сердечную недостаточность, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатию, инфаркт миокарда, дисфункцию левого желудочка, дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, гипертрофию сердца, ремоделирование миокарда, ремоделирования миокарда после инфаркта или после кардиохирургии и пороков клапана сердца.

