

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 10-74471- -6	FECHA: 2012-11-21 00:52:11
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 9
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA
office@olartemoure.com

Asunto: Radicación: 10-74471- -6
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 519
 Oficio: 21349
 Folios: 9

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2008/067963				
Fecha de Presentación Internacional	19/12/2008				

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1 . Documentos estudiados

Descripción:	Folios 59 a 137	21/Junio/2010
Reivindicaciones:	Folios 138 a 142	21/Junio/2010
Prioridad:	GB 0725101.0	21/diciembre/2007

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486). Y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

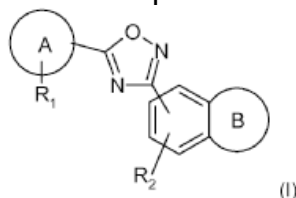
3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: “Derivados de oxadiazol activos en 1-fosfato de esfingosina”

El problema planteado en esta solicitud consiste proveer compuestos agonistas del receptor S1P1 con selectividad sobre P3S1 que muestren una tendencia reducida a

inducir bradicardia

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo :



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7D 413/4; C7D 217/6; C7D 217/22; C7D 217/16; A61K 31/4725; C7D 413/14.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literales d)

El objeto de las reivindicaciones 11 y 12 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 4 a 9 no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

6. De la Solicitud de Patente

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso se estudian las reivindicaciones 1 a 12 del capítulo reclamado.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no es concisa porque:

1. Los anillos A y B varían entre sí dando lugar a compuestos con 6 núcleos diferentes, se sugiere restringir la reivindicación 1 a aquellos compuestos que logran superar el problema técnico planteado.

7. Determinación del Estado de la Técnica

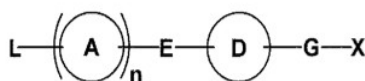
El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 21 de diciembre de 2007 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	EP1760071	Compound having S1P receptor binding potency and use thereof	07/marzo/2007
D2	Medicinal Chemistry Letters, VL - 16, páginas 3684 a 3687	Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P1) receptor	15/julio/2006

El documento D1¹ proporciona un compuesto representado por la fórmula (I) capaz de modular la actividad de receptores de **S1P**, útil para prevenir y/o tratar el rechazo en trasplantes, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas. El compuesto representado por la fórmula (I): en donde el anillo A y el anillo D representan un grupo

¹ http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=EP&NR=1760071&KC=&FT=E&locale=en_EP

cíclico que puede estar sustituidos, E y G representan un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal, L representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente, X representa un amino que puede tener un sustituyente, o un grupo heterociclo que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y que puede tener un sustituyente, n representa 0 a 3; una forma de N-óxido de los mismos, uno de sus solvatos, un profármaco de los mismos y un medicamento que incluye aquellos. (resumen Pág. 1)



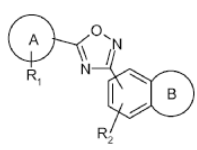
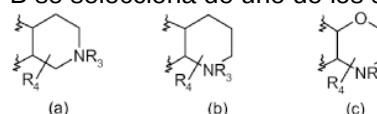
El documento D2 ² revela una serie novedosa agonistas de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P), los cuales se han desarrollado a través de una sistemática SAR para lograr una alta selectividad por un solo miembro de la familia de receptores de S1P: S1P1. La estructura optimizada representa un agonista altamente selectivo **S1P1** y eficaz: S1P1/S1P2, S1P1/**S1P3**, S1P1/S1P4> 10.000 veces, S1P1/S1P5> 600-veces, mientras que la EC50 (S1P1) <0,2 nM. (Resumen, Pág. 3684)

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  (I)	Un compuesto representado por la fórmula $L - \left(\text{A} \right)_n - E - D - G - X$ (I) el anillo el anillo A y D, cada uno representa un grupo cíclico sustituido por: - E y G representan cada uno un enlace o un espaciador que tiene desde 1 hasta 8 átomos en su cadena principal;
A es fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6-miembros;	L representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente;
R1 es hasta dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C (1-3) alcoxi, C (1-3) fluoroalquilo, ciano, C(1-3) fluoroalcoxi, C alquilo y C (3-6) cicloalquilo;	n representa 0 o un número entero de 1 a 3, en la que cuando n es 2 o más, una pluralidad de anillo A puede ser el, iguales o diferentes el uno del otro una sal del mismo, una forma de N-óxido del mismo, un solvato, o un profármaco
R 2 es hidrógeno, halógeno o alquilo C ;	Hidrógeno
B se selecciona de uno de los siguientes:  (a) (b) (c)	X representa amino que puede tener un sustituyente (s) o un grupo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que puede tener un sustituyente
R3 es hidrógeno o alquilo	Hidrógeno
R4 es hidrógeno o C (1-3) alquilo	Hidrógeno
cuando R2 o R4 es alquilo, puede estar opcionalmente interrumpido por el oxígeno.	No se menciona

Las características esenciales del compuesto de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual revela compuestos capaces de unirse a receptores S1P con un grupo cíclico.

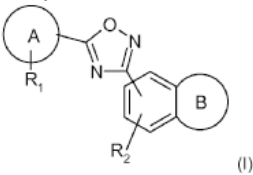
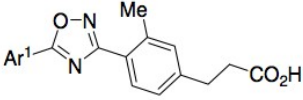
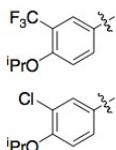
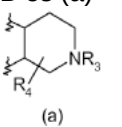
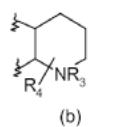
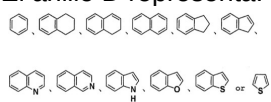
² <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X06005002>

En consecuencia, la reivindicación 1 no es nueva ó carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 2 consiste en un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo 	Un compuesto representado por la fórmula (I) $L-(A)_n-E-(D)-G-X$ A y D representan un grupo cíclico que puede estar sustituido por: - E y G representan cada uno un enlace o un espaciador de 1 a 8 átomos de carbono;	Compuestos de formula  1,2,4-oxadiazole series
A es fenilo;	No se menciona	Ar 1 es fenilo sustituido
R ₁ es de hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro isopropoxi, y ciano	No se menciona	El fenilo se sustituye con Cloro o con isopropil y otros: 
R ₂ es hidrógeno o metilo	Hidrógeno	Hidrógeno o Metilo
B es (a)  (a)  (b)	El anillo D representa: 	No se menciona
R ₃ es hidrógeno, metilo o (CH ₂) ₁₋₃ CO ₂ H;	R3 es hidrógeno	No se menciona
R ₄ es hidrógeno.	Hidrógeno	No se menciona

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan compuestos capaces de estimular los receptores SP1, con estructuras heterocíclicas similares a los presentados por la reivindicación 2 de la presente solicitud de patente.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y el compuesto revelado por D2 es el grupo cíclico fusionado que se une al fenilo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 2 y el compuesto de la revelado por D1 son los radicales que sustituyen al fenilo de posición R1.

El efecto que logra el incluir los heterociclos es obtener una selectividad sobre el receptor S1P3: pEC > 5, 7 y 8 para S1P1 y pEC < 5, 6 para S1P3.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “Cómo modificar los compuestos conocidos en el documento D1 para mejorar la respuesta hacerlo más eficiente”.

Sin embargo, la utilización de grupos heterociclos con halógenos para aumentar la eficiencia, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a compuestos para la modulación de los receptores de S1P1 y muestra la selectividad lograda sobre los diferentes receptores incluyendo S1P3.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría sustituyentes como cloro e isopropilo en el fenilo, tal y como lo divulga el documento D2, en los compuestos divulgados en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 2 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En conclusión, la reivindicación 2 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las reivindicación 3 no presenta ningún elemento que le otorgue nivel inventivo.

9. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP1760071	1 2-3	Novedad Nivel Inventivo
D2	Medicinal Chemistry Letters, VL - 16, páginas 3684 a 3687	2-3	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2012-11-27

Elaboró: Maria Alejandra Sanchez Melo

Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon

Highly selective and potent agonists of sphingosine-1-phosphate 1 (S1P₁) receptor

Petr Vachal,^{a,*} Leslie M. Toth,^a Jeffrey J. Hale,^a Lin Yan,^a Sander G. Mills,^a Gary L. Chrebet,^b Carol A. Koehane,^b Richard Hajdu,^b James A. Milligan,^b Mark J. Rosenbach^b and Suzanne Mandala^b

^aDepartment of Medicinal Chemistry, Merck & Co., Inc., PO Box 2000, Rahway, NJ 07065, USA

^bDepartment of Immunology and Rheumatology, Merck & Co., Inc., PO Box 2000, Rahway, NJ 07065, USA

Received 8 March 2006; accepted 21 April 2006

Available online 6 May 2006

Abstract—Novel series of sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor agonists were developed through a systematic SAR aimed to achieve high selectivity for a single member of the S1P family of receptors, S1P₁. The optimized structure represents a highly S1P₁-selective and efficacious agonist: S1P₁/S1P₂, S1P₁/S1P₃, S1P₁/S1P₄ > 10,000-fold, S1P₁/S1P₅ > 600-fold, while EC₅₀ (S1P₁) < 0.2 nM. In vivo experiments are consistent with S1P₁ receptor agonism alone being sufficient for achieving desired lymphocyte-lowering effect.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Sphingosine-1-phosphate (S1P)¹ induces a range of cellular responses by its interaction with the S1P family of G-protein coupled receptors (GPCRs). A total of five S1P receptors are known: S1P₁–S1P₅. The in vivo immunosuppressive efficacy of a non-selective S1P receptor agonist has been evidenced by the numerous preclinical and clinical studies of FTY720^{2,3} (Novartis), a prodrug for its monophosphate ester.⁴ Recent studies have demonstrated that S1P receptor agonists affect lymphocyte trafficking⁵ and that an interaction with S1P₁ receptors on lymphocytes drives the observed pharmacodynamics.⁶ S1P₃ receptor activity has been linked to acute toxicity and bradycardia in rodents.⁷ As no highly potent and selective agonists have been reported to this date,⁸ definitive evidence has not yet been provided as to whether a selective interaction with S1P₁ receptors would be sufficient for immunosuppressive efficacy. We present here the design and SAR study leading to the preparation of highly S1P₁-selective agonists.

N-(4-(1,3,4-Oxadiazole)benzyl)azetidine-3-carboxylic and *N*-(4-(1,2,4-oxadiazole)benzyl)azetidine-3-carboxylic acids have been previously reported to be potent S1P₁ receptor agonists that select against S1P₂ and S1P₃ subtypes and

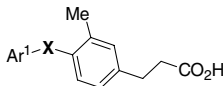
have good rat and dog pharmacokinetic profiles.^{5i,9} (4-(1,2,4-Oxadiazol-3-yl)-3-methyl)phenylpropionic acids **1a–1c** have been shown to be orally bioavailable potent S1P₁ receptor agonists that select against S1P₂ and S1P₄ subtypes.^{5b,5e–5g} For the latter, the left-hand side aromatic substituent can influence selectivity against S1P₅ (Table 1).¹⁰ Based on these observations, we proposed to test a new structural class of compounds with the SAR focused on both S1P₁ receptor efficacy and selectivity (Fig. 1).

In order to generate a diverse SAR dataset with respect to the central heterocycle X (Fig. 1), we reasoned that the core of the proposed series may be synthesized in a three-step synthetic sequence consisting of two palladium(0)-catalyzed cross-coupling reactions (Suzuki, Negishi, or Stille couplings) and a bromination. This hypothesis led to the development of a novel general methodology yielding a variety of 2,5-diarylheteropentanes in a significantly more convergent manner compared to previously reported alternatives (Scheme 1). We believe that this synthetic approach represents the most efficient route to a diverse array of 2,5-disubstituted heterocycles yet reported.^{11–13}

A direct comparison of several heterocyclic analogs sharing identical aromatic 2,5-disubstitution validated the basis of our proposal: S1P₁/S1P₃ selectivity varies profoundly as a function of the central heterocycle (Table 1). Superior selectivity against the S1P₃ receptor

Keywords: Sphingosine-1-phosphate; S1P; Immunosuppressant; Lymphocyte-lowering; Agonist; Heteropentane.

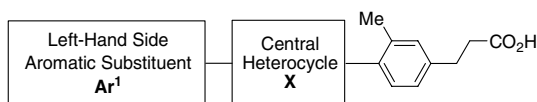
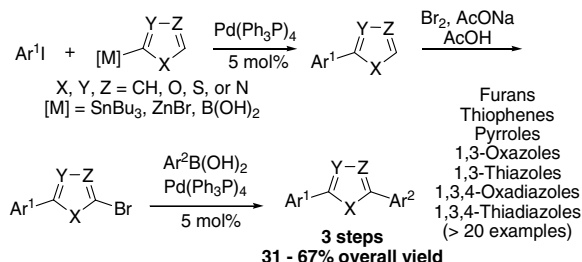
* Corresponding author. Tel.: +1 732 594 6624; fax: +1 732 594 2210; e-mail: petr_vachal@merck.com

Table 1. S1P receptor agonism as a function of central heterocycle X and left-hand side aromatic substituent Ar¹ in 3-(4-heterocyclyl-3-methyl-phenyl)propionic acid series (**1c–g**)


Compound	X	Ar ¹	EC ₅₀ (nM) ^{a,b} or % inhibition @ 10 μM		
			S1P ₁	S1P ₃	S1P ₅
1a			0.10	110	13
1b			0.15	940	73
1c			0.73	950	950
1d			19	82%	44%
1e			2.1	36%	1300
1f			1000	8%	0%
1g			30%	0%	6%

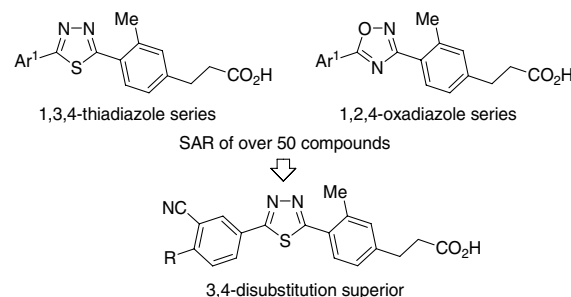
^a For a summary of biological assays used in this report, see Ref. 10; SD were generally ±20% of the average.

^b EC₅₀ and IC₅₀ values for S1P₂ and S1P₄ receptors, respectively, exceeded the S1P₁ receptor EC₅₀ by more than 1000-fold.

**Figure 1.** Design of the structural series reported in this disclosure.**Scheme 1.** General synthesis of 2,5-diarylheteropentalenes served for the preparation of many of the compounds reported in this disclosure.¹¹

observed for 1,3,4-thiadiazole **1e** relative to its derivatives is particularly important given the association of S1P₃ agonism and acute toxicity and bradycardia in rodents.⁷

As previously disclosed series of S1P agonists have generally not selected against S1P₅ subtype, we focused on achieving a good S1P₁/S1P₅ selectivity, while maintaining strong affinity for S1P₁ receptor by optimizing lead **1e**. In due course, we benefited from the parallel agreement of trends in S1P₁ receptor efficacy invoked by corresponding members of two simultaneously optimized series: 1,2,4-oxadiazoles (represented by **1c**) and 1,3,4-thiadiazoles (represented by **1e**).^{5d–g,14} The SAR of the two series suggested that the superior substitution pattern for Ar¹ was 3,4-disubstitution.¹⁵ S1P₁ efficacy in 1,3,4-thiadiazole series benefited from the strongly electron-withdrawing nature of the 3-substituent, S1P₁/S1P₅ selectivity was mostly dependent on the nature of the 4-substituent. Generally, an electron-donating ether or alkyl substituent in the 4-position provided the highest selectivity against S1P₅ receptor. A detailed SAR of

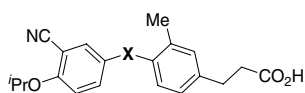
Table 2. Parallel of S1P₁ receptor agonism in 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-oxadiazole series expedited identification of the optimal substitution pattern of the 1,3,4-thiadiazole series; SAR optimization of the 4-substituent in 3-cyanophenyl-1,3,4-thiadiazole series (**2a–v**) for S1P₁ receptor efficacy and S1P₅/S1P₁ selectivity

Compound, R	EC ₅₀ ^a	Selectivity S1P ₅ /S1P ₁ ^b
2a , H	>1000	N/A ^c
2b , MeO	97	>100
2c , EtO	2.1	480
2d , <i>n</i> -PrO	3.4	110
2e , <i>i</i> -PrO	0.20	210
2f , <i>i</i> -Bu	0.16	320
2g , <i>i</i> -BuO	2.8	200
2h , <i>cyc</i> -PrCH ₂ O	0.61	230
2i , <i>sec</i> -BuO	0.28	120
2j , <i>cyc</i> -BuO	0.79	170
2k , F	570	18
2l , FCH ₂ CH ₂ O	9.5	>100
2m , CF ₂ HCH ₂ O	1.1	230
2n , CF ₃ CH ₂ O	0.6	400
2o , CF ₃ (CH ₂) ₂ O	7.7	30
2p , (CF ₃) ₂ CHO	38	2
2q , HO ₂ CCH ₂ O	360	28
2r , NCCH ₂ O	45	220
2s , F ₃ CH(Me)O	0.19	93
2t , (FCH ₂) ₂ CHO	0.23	390
2u , AcO	94	110
2v , 2-thienyl	1.9	110

^a EC₅₀ (nM) for S1P₁ receptor; for a summary of biological assays used in this report, see Ref. 10; SD were generally ±20% of the average.

^b EC₅₀ and IC₅₀ values for S1P₂ and S1P₄ receptors, respectively, exceeded the S1P₁ receptor EC₅₀ by more than 1000-fold. S1P₅/S1P₁ is defined as the ratio of the respective EC₅₀ values.

^c S1P₅/S1P₁ not calculated due to low S1P₁ receptor efficacy.

Table 3. S1P receptor agonism as function of central heterocycle X in 3-cyano-4-isopropoxyphenyl left-hand side series (**1a**, **2e**, and **3a–n**)


Compound	X	EC ₅₀ (nM) ^{a,b}		
		S1P ₁	S1P ₃	S1P ₅
1a		0.08	1144	6.5
2e		0.20	>10,000	42
3a		1.1	>10,000	460
3b		0.93	>10,000	220
3c		>10,000	>10,000	>10,000
3d		>10,000	>10,000	>10,000
3e		14	>10,000	200
3f		0.18	>10,000	120
3g		>3600	>10,000	>10,000
3h		1.6	>10,000	43
3i		0.98	>10,000	150
3j		5.1	>10,000	>10,000
3k		290	>10,000	3200
3l		1200	>10,000	3200
3m		>10,000	>10,000	>10,000
3n		380	>10,000	>10,000

^a For a summary of biological assays used in this report, see Ref. 10; SD were generally $\pm 20\%$ of the average.

^b EC₅₀ and IC₅₀ values for S1P₂ and S1P₄ receptors, respectively, exceeded the S1P₁ receptor EC₅₀ by more than 1000-fold.

2-((3-cyano-4-substituted)-phenyl)-1,3,4-thiadiazoles optimizing the 4-position for the highest S1P₁ receptor efficacy and S1P₁/S1P₅ selectivity is summarized in Table 2.¹⁶ The most S1P₁/S1P₅ selective (>200-fold) as well as highly S1P₁ efficacious (EC₅₀ < 1 nM) derivatives include **2e**, **2f**, **2h**, **2n**, and **2t**.

Having identified several desirable left-hand side aromatic substituents, we conducted a detailed SAR of the central heterocycle, while maintaining both the left- and right-hand side aromatic substituents unchanged.¹⁷ Our three-step synthetic sequence (Scheme 1) provided facile access to the core of many compounds listed in Table 3.¹⁸ While many of the heterocyclic derivatives proved to be efficacious S1P₁ receptor agonists, only a handful of these concurrently exhibited a high degree of selectivity for S1P₁ receptor against all other members of the S1P family: thiadiazole **2e**, oxadiazole **3a**, thiophene **3b**, thiazole **3f**, and tetrazole **3i** (Table 3). Among these, thiazole **3f** was found to be the most effective to maximally drive the lymphocyte-lowering response (MOSL) inducing the strongest lymphopenia after oral administration to mice.^{10,19}

In conclusion, a systematic SAR analysis has identified selective, highly potent, small molecule S1P₁ receptor agonists (Table 3). Optimized structures are exemplified by compound **3f** with an in vitro S1P₁ receptor efficacy EC₅₀ = 0.18 nM, greater than 10,000-fold selectivity against S1P₂, S1P₃, and S1P₄ receptors and greater than 600-fold selectivity against S1P₅ receptor. After oral administration of a 0.3 mpk dose of **3f** to mice, it was found to maximally drive the lymphocyte-lowering response previously seen with other S1P receptor agonists.¹⁰ These results are consistent with the notion that selective agonism of S1P₁ receptor is sufficient for achieving the desired degree of lymphocyte-lowering. While agonist **3f** exhibited good oral bioavailability in the rat ($F = 39\%$), its pharmacokinetic properties in that species remained suboptimal ($t_{1/2} < 1$ h). The optimization of **3f** toward analogs with more desirable pharmacokinetic profiles will be a subject of our future disclosures.

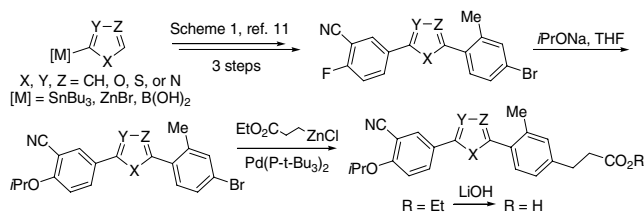
References and notes

- For recent reviews on S1P receptors, see: (a) Cyster, J. G. *Ann. Rev. Immun.* **2005**, 23, 127; (b) Rosen, H.; Goetzl, E. *J. Nat. Rev. Immun.* **2005**, 5, 560.
- FTY720 is currently in Phase III clinical trials for organ transplantation and in Phase II for the treatment of multiple sclerosis; Novartis Press Release Jun-21-2005, Basel, Switzerland.
- For recent reviews on FTY720, see: (a) Brinkmann, V.; Lynch, K. R. *Curr. Opin. Immun.* **2002**, 14, 569; (b) Brinkmann, V.; Cyster, J. G.; Hla, T. *Am. J. Transpl.* **2004**, 4, 1019.
- Mandala, S.; Hajdu, R.; Bergstrom, J.; Quackenbush, E.; Xie, J.; Milligan, J.; Thornton, R.; Shei, G.-J.; Card, D.; Keohane, C.; Rosenbach, M.; Hale, J.; Lynch, C. L.; Rupprecht, K.; Parsons, W.; Rosen, H. *Science* **2002**, 296, 346.

5. (a) Hale, J. J.; Neway, W.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M.; Milligan, J.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Koo, G. C.; Koprak, S. L.; Jackson, J. J.; Rosen, H.; Mandala, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3351; (b) Colandrea, V. J.; Doherty, G. A.; Hale, J. J.; Lynch, C.; Mills, S. G.; Neway, W. E.; Toth, L. *PCT Int. Appl.* **2004**, WO 2004103279, A2 20041202; (c) Hale, J. J.; Lynch, C. L.; Neway, W.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Shei, G. J.; Parent, S. A.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Ferrer, M.; Hodder, P.; Strulovici, B.; Rosen, H.; Mandala, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6662; (d) Hale, J. J. In *229th ACS National Meeting*, Mar-13-2005, San Diego, CA; (e) Doherty, G. A.; Hale, J. J.; Legiec, I. E.; Lynch, C. L.; Toth, L. M. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 2005032465, A2 20050414; (f) Yan, L.; Huo, P.; Doherty, G.; Toth, L.; Hale, J.; Mills, S.; Hajdu, R.; Keohane, C.; Rosenbach, M.; Milligan, J.; Shei, G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Quackenbush, E.; Wickham, A.; Mandala, S. In *Johnson&Johnson 4th Symp. on Drug Discovery* Apr-7-2005, Antwerp, Belgium; (g) Colandrea, V. J.; Doherty, G. A.; Hale, J. J.; Huo, P.; Legiec, I. E.; Toth, L.; Vachal, P.; Yan, L. *PCT Int. Appl.* **2005**, WO 2005058848, A1 20050630; (h) Vachal, P.; Toth, L.; Bugianesi, R.; Hale, J. J.; Neway, W.; Yan, L.; Huo, P.; Mills, S. G.; Chrebet, G.; Keohane, C. A.; Hajdu, R.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J. A.; Mandala, S. In *Gordon Research Conference on Natural Products*, Jul-24-2005, Tilton, NH; (i) Zhen, L.; Weirong, C.; Hale, J. J.; Lynch, C.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M.; Milligan, J.; Shei, G. J.; Chrebet, G.; Parent, S. A.; Bergstrom, J.; Card, D.; Forrest, M.; Quackenbush, E. J.; Wickham, A.; Vargas, H.; Evans, R. E.; Rosen, H.; Mandala, S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6169.
6. (a) Matloubian, M.; Lo, C. G.; Cinamon, G.; Lesneski, M. J.; Xu, Y.; Brinkmann, V.; Allende, M. L.; Proia, R. L.; Cyster, J. G. *Nature* **2004**, *427*, 355; (b) Allende, M. L.; Dreier, J. L.; Mandala, S.; Proia, R. L. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 15396.
7. Germana, S. M.; Liao, J.; Jo, E.; Alfonso, C.; Ahn, M.-Y.; Peterson, M. S.; Webb, B.; Lefebvre, S.; Chun, J.; Gray, N.; Rosen, H. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 13839.
8. For the most active and selective S1P₁ receptor agonist reported thus far, see Ref. 7 and footnote 2 therein.
9. A limited prior SAR of a few additional *N*-(4-(heterocycl)benzyl)azetidine-3-carboxylic acids have suggested that variation of the central heterocycle may be tolerated without compromising the affinity for S1P₁ receptors: Hale, J. J.; Bugianesi, R.; Neway, W. Unpublished results.
10. Summary of the primary biological assay used in this report: In vitro EC₅₀: agonism of GPCR receptors: induced [³⁵S]GTPγS binding by test compounds (see Ref. 4 for details); In vivo Pharmacokinetics in the rat. Pharmacodynamics: induction of peripheral lymphocyte lowering (MOSL; see Ref. 5a for details).
11. This synthetic strategy was previously communicated: Vachal, P.; Toth, L. *Tet. Lett.* **2004**, *45*, 7157.
12. A representative procedure for the Suzuki coupling: a heterogeneous mixture of 5-bromo-2-arylheteropentalene (1.0 mmol), DMF (20 mL), 1 M aqueous solution of sodium carbonate (5 mL), and boronic acid (1.1 mmol)

was degassed with a steady stream of argon for 10 min. Solid Pd(Ph₃P)₄ (0.1 mmol) was added and the mixture was degassed with argon for 2 min after which it was heated under argon to 85 °C for 3 h. The reaction mixture was combined with 1 M HCl (100 mL) and ethyl acetate (200 mL). The organic layer was separated, washed sequentially with 1 M HCl (50 mL) and brine (50 mL), and dried over sodium sulfate. Desired product was obtained by column chromatography. See Ref. 11 for details.

13. A representative procedure for selective bromination of 2-arylheteropentalenes: to a stirred homogeneous solution of 2-arylheteropentalene (5.0 mmol) and sodium acetate (10 mmol) in acetic acid (25 mL), bromine (5.0 mmol) was added dropwise via syringe at room temperature over 30 min. The reaction progress was monitored by TLC or LC–MS analyses: upon completion, the reaction mixture was combined with 1 M NaOH (250 mL) and ethyl acetate (250 mL), the organic layer separated, washed sequentially with 1 M NaOH (100 mL) and brine (100 mL), and dried over sodium sulfate. Desired product was obtained by column chromatography. See Ref.11 for details.
14. Parallel nature of the two series is exemplified in Table 1 (1c vs. 1e) and Table 3 (1a vs. 2e) of this report. Additional examples of similarities between corresponding 1,2,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole efficacy for S1P₁ receptor include (left-hand side aryl residues listed): 4-isopropyl-oxy-3-(trifluoromethyl)phenyl (EC₅₀ = 0.09 vs. 0.13 nM) and 4-cyclohexylphenyl (EC₅₀ = 7.1 vs. 11 nM), respectively. For a full scope of the analogy, see Ref. 5g.
15. Key role of 3,4-disubstitution for S1P₁ receptor efficacy is in a good agreement with trends observed in several previously reported series of S1P agonists; see Ref. 5 for details.
16. Only EC₅₀ values for S1P₁ receptor are listed in Table 3 as the efficacy for this receptor and selectivity against S1P₅ receptor were the primary objectives of the SAR described therein. The EC₅₀ values for S1P₂–S1P₄ receptors generally exceeded the S1P₁ EC₅₀ by more than 1000-fold.
17. The primary reason for selecting 2e among the potential candidates for further optimization was the in vivo efficacy after oral administration to mice: 2e was found to be most effective agonist to maximally drive the lymphocyte-lowering response at 0.3 mpk dose; see Ref. 10 for details.
18. The following scheme represents a typical overall synthetic route to compounds in Table 3:



19. While 3 mpk of each of 2e, 3a, 3b, and 3i was needed to maximally drive the lymphocyte-lowering after oral administration to mice, 0.3 mpk dose of 3f was sufficient to achieve the same effect; see Ref. 10 for details.