

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 036176

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.10.09

(21) Номер заявки  
201990664

(22) Дата подачи заявки  
2017.09.21

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 5-[2-(ПИРИДИН-2-ИЛАМИНО)-1,3-ТИАЗОЛ-5-ИЛ]-2,3-ДИГИДРО-1Н-ИЗОИНДОЛ-1-ОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ДВОЙНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗ ДЕЛЬТА И ГАММА

(31) 62/398,006

(32) 2016.09.22

(33) US

(43) 2019.08.30

(86) PCT/EP2017/073916

(87) WO 2018/055040 2018.03.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(56) WO-A1-2004078754

FLORENTINE U. RUTAGANIRA ET AL.: "Design and Structural Characterization of Potent and Selective Inhibitors of Phosphatidylinositol 4 Kinase III[beta]", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 59, no. 5, 10 March 2016 (2016-03-10), pages 1830-1839, XP055315992, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01311, the whole document; in particular, page 1831, figure 2

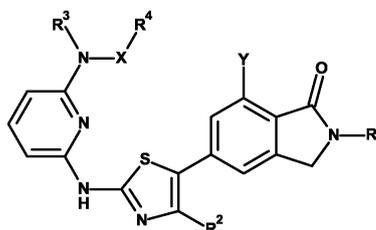
(72) Изобретатель:

Перри Мэттью, Карабелас  
Константинос, Могемарк Миккаэль,  
Болд Петер, Тюркан Кристиан,  
Никитидис Антониос, Петерсен Йенс,  
Бёрессон Ульф (SE)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В. (RU)

(57) В изобретении раскрыты некоторые новые соединения (включая их фармацевтически приемлемые соли) формулы (I)



(I)

которые подавляют активность фосфатидилинозитол-3-киназы дельта (PI3Kδ) и фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3Kγ), их применимость в лечении и/или предупреждении клинических состояний, в том числе респираторных заболеваний, таких как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), их применение в терапии, содержащие их фармацевтические композиции и способы получения таких соединений.

036176 B1

036176 B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Область техники относится к определенным новым химическим соединениям (включая их фармацевтически приемлемые соли), которые подавляют активность фосфатидилинозитол-3-киназы дельта (PI3K $\delta$ ) и фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3K $\gamma$ ), к их применимости в лечении и/или предупреждении клинических состояний, включающих респираторные заболевания, такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), к их применению в терапии, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к способам получения таких соединений.

### Предпосылки изобретения

Семейство фосфоинозитид-3-киназ (PI3K) представляет собой центральные сигнальные элементы в неоднородной совокупности клеточных функций, включающих рост, пролиферацию, миграцию и выживание. PI3K функционируют посредством фосфорилирования 3-гидроксильного положения при кольце инозита фосфоинозитидных липидов и могут быть разделены на три класса на основе доменной структуры, типа липидного субстрата, на который они воздействуют, и способа регуляции [Biochim Biophys Acta, 1436 (1998), 127-150]. Каталитические субъединицы PI3K класса I можно дополнительно подразделять на класс IA (изоформы  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ ) и класс IB (изоформа  $\gamma$ ) на основе их каталитической субъединицы. PI3K класса IA образуют гетеродимеры с регуляторной субъединицей (p85 $\alpha$ /p55 $\alpha$ /p50 $\alpha$ /p85 $\beta$  или p55 $\gamma$ ). В то время как изоформы PI3K  $\alpha$  и  $\beta$  экспрессируются повсеместно, PI3K $\delta$  преимущественно ограничен миелоидными и лимфоидными клетками и может обнаруживаться по пути передачи сигнала после рецепторов тирозинкиназы, T- и B-клеточных рецепторов, толл-подобных рецепторов и костимуляторных молекул [Okkenhaug, Ann Rev Immunol, 31 (2013), 675-704]. Экспрессия PI3K $\gamma$  также значительно ограничена иммунными клетками (нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, дендритными клетками, T-клетками и тучными клетками), а также низкими уровнями в эндотелии, гладкомышечных клетках дыхательных путей и сердце [Curr Opin Cell Biol, 17 (2005), 141-149]. PI3K $\gamma$  активируется с помощью рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), посредством связи либо с адаптором p101, либо с адапторами p84/p87, которые усиливают активацию  $\beta\gamma$ -субъединицами гетеротримерных GTP-связывающих белков [Curr Biol, 15 (2005), 566-570]. PI3K класса I превращают фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>) с образованием PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub> in vivo [Biochim Biophys Acta, 1179 (1993), 27-75 и Science, 296 (2002), 1655-1657]. PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>, сгенерированный на плазматической мембране, выступает в качестве участка соединения для плекстрин-гомологичного (PH)-домена, содержащего белки, такие как протеинкиназа B (PKB/Akt), который затем может влиять на широкий спектр белков и тем самым влиять на множество разных клеточных ответов [Cell, 129 (2007), 1261-1274]. Мыши с нокин-мутацией по летальному аллелю PI3K $\delta$ -киназы и линии мышей с нокаутом по PI3K $\gamma$  являются жизнеспособными и плодовитыми, и их изучали в большом количестве доклинических моделей, в которых идентифицировали, что изоформа  $\delta$  выполняет несколько функций в адаптивном иммунитете, и изоформа  $\gamma$  представляет собой "биохимический компас" для мигрирующих клеток, в частности клеток врожденной иммунной системы [Science, 287 (2000), 1049-1052 и Science, 297 (2002), 1031-1034]. Адаптивная иммунная система полагается на презентацию антигена профессиональными презентующими клетками (макрофагами, дендритными клетками (DC) и B-клетками) T-лимфоцитам в лимфатических узлах, которые истощают участок входа/открытия антигена. Передача сигнала PI3K $\delta$  является ключевой для стимуляции T-лимфоцитов, как показано на животных с нокин-мутацией по летальному аллелю киназы, которые демонстрируют дефектную передачу сигнала через комплекс антигена, а также костимуляторные молекулы [EMBO J. 1999; 18(5): 1292-302]. Интересно, что люди с активированными мутациями по PI3K $\delta$  также характеризуются дефектным иммунитетом, что указывает на то, что необходимо точное равновесие в отношении передачи сигнала PI3K $\delta$  для эффективных функциональных ответов [Clin Exp Immunol. 2016; 183(2): 221-9]. Было показано, что PI3K $\gamma$  является необходимой в специфическом для легких развитии DC, а также в их эффективном перемещении в лимфатические узлы [Immunity 2015, 43, 674-689 и EMBO J. 2004, 23(17), 3505-15]. После представления T-клетке с соответствующей аффинностью происходит процесс клональной экспансии и дифференциации в разные подтипы. Подклассы CD4 T-клеток могут быть широко погружены в Th1, Th2 и Th17, которые помогают ответам B-лимфоцитов и рекрутируют гранулоциты или регуляторные T-клетки, которые ослабляют иммунный ответ. Авторы настоящего изобретения и другие показали, что PI3K $\delta$  является необходимой для продуцирования цитокина из подклассов T-клеток, что является важной особенностью созревания подклассов [Blood. 2010, 115; 2203-2213]. PI3K $\gamma$  имеет меньшее значение в процессе дифференциации T-клеток, однако, как было показано, является необходимой для оптимальных ответов [Eur J Immunol. 2013, 43, 3183-3196]. Хотя, как сообщается, изоформа  $\gamma$  является ключевой для миграции лимфоцитов к участкам воспаления посредством стимулов хемокина/GPCR, также признают, что PI3K $\delta$  может способствовать этому путем взаимодействия с интегринами - это подтверждается обнаружением авторами настоящего изобретения более эффективного двойного подавления движения CD4 T-клеток [J Leuk Biol. 2008, 84; 814-823]. "Помощь" CD4 T-клеток B-клеткам в генерировании гуморальных ответов нарушается при отсутствии PI3K $\delta$ , как в отношении уменьшенного продуцирования цитокина, так и передачи сигнала путем костимуляторной CD40, хотя и

значительно меньше, чем посредством самого В-клеточного рецептора [J Immunol. 2010. 185; 4042-4052]. Интересно, что уменьшение количества В-клеток краевой зоны у грызунов с недостатком PI3K $\delta$  может привести к нарушению контроля переключения классов и парадоксально увеличенному продуцированию IgE [J Immunol. 2012, 188; 3700-3708].

Нарушение регуляции адаптивной иммунной системы может приводить к хроническому воспалению или аутоиммунной реакции, при которой подклассы Т-клеток ненадлежащим образом реагируют на безвредный антиген, выбранный из окружающей среды (например, аллергия на пыльцу растений) или из "себя" (например, ревматоидный артрит). Существуют доказательства того, что PI3K $\gamma$  стимулирует праймирование и выживание таких популяций, в частности, при воспалительных расстройствах, связанных с центральной нервной системой (ЦНС), таких как рассеянный склероз (MS) [PLoS One. 2012, 7(9)]. Однако было показано, что PI3K $\delta$  обнаруживается в сердце ответов aberrантных Т/В-лимфоцитов [Biochem Biophys Acta. 2015. 1851; 882-897].

Клетки врожденного иммунного ответа, в том числе нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и тучные клетки, обеспечивают первый уровень защиты хозяина от инвазивных патогенов, однако часто их продленная/постоянная активация вследствие нарушенной регуляции Т-клеток является причиной характерного хронического воспаления при заболеваниях легких, таких как астма и COPD. Ранними респондерами на повреждение/инфекцию являются нейтрофилы, где провоспалительные медиаторы и хемотаксические факторы активируют и перемещают их к участкам повреждения, где они поглощают бактерии посредством фагоцитоза, затем применяют сильную сериновую протеазу - нейтрофил-эластазу, - для уничтожения патогена. В то же время нейтрофил-эластаза также может вызывать проблемы для своего хозяина путем расщепления белков внеклеточного матрикса и факторов коагуляции, комплемента и иммуноглобулина. Нейтрофил-эластаза, обычно контролируемая  $\alpha$ 1-антитрипсином, избегает регуляции в участках воспаления, что вызывает большее повреждение и обеспечивает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8. Приток/активация нейтрофилов наблюдается при многочисленных заболеваниях, в том числе при наследственной эмфиземе, хроническом обструктивном заболевании легких, муковисцидозе, респираторном дистресс-синдроме у взрослых, ишемическом реперфузионном повреждении и ревматоидном артрите. Передача сигнала изоформами как PI3K $\delta$ , так и  $\gamma$  является важной для получения активных форм кислорода в нейтрофилах [Blood. 2005. 106, 1432-1440]. При этом исследования как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что PI3K $\gamma$  является основным фактором возвращения нейтрофилов к участкам воспаления и их дегрануляции, и высвобождения эластазы [Curr Top Microbiol Immunol. 2010, 346, 183-202]. Эозинофилы также происходят из костного мозга и циркулируют при низких уровнях в крови у здоровых индивидуумов. Стимуляция с помощью IL-5, потенциально из активированных Т-клеток, врожденных лимфоидных клеток (ILC2) или других эозинофилов будет увеличивать количества циркулирующих эозинофилов [FASEB J. 2006 Mar; 20(3), 455-65 и Anderson et al. Allergy. 2016 DOI: 10.1111/all. 12861]. Данные, полученные с помощью стимулированных мононуклеарных клеток периферической крови или обогащенных популяций ILC авторами настоящего изобретения, указывают на роль PI3K $\delta$  в высвобождении IL-5 из обеих популяций. При заболеваниях, таких как аллергическое воспаление или эозинофильный гранулематоз с полиангиопатией (EGPA), эозинофилы покидают кровоток и мигрируют в ткани, часто в ответ на лиганд хемокина GPCR эотаксин. Данные, полученные в исследовании на основе животных моделей, указывают на то, что недостаток PI3K $\gamma$  обуславливает нарушения миграции эозинофилов как *in vitro*, так и *in vivo* [Immunology. 2009, 126(3), 413-22], при этом дополнительные подтверждающие данные демонстрируют защитный фенотип нокаутных мышей в рамках модели астмы с OVA/квасцами [J Leukoc Biol, 77 (2005), 800-810]. Данные *in vitro* для человека также демонстрируют роль PI3K $\gamma$  в хемотаксисе, адгезии и высвобождении нейротоксина эозинофилов (EDN) в ответ на стимуляцию эотаксина [Pulm Pharmacol Ther. 2014 Apr; 27(2), 164-9].

Макрофаги встречаются в тканях по всему телу и образуют одну из первых линий защиты от повреждений и патогенов, и увеличиваются в количестве при заболеваниях, таких как COPD. Поскольку для  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-интегринзависимой адгезии и миграции моноцитов требуется PI3K $\delta$ , ее подавление должно нарушать увеличенную инфильтрацию моноцитов, наблюдаемую при COPD [Microcirculation. 2006. 13:6, 439-456]. Экспрессия PI3K $\delta$  и передача сигнала увеличиваются в легких пациентов с COPD. Селективное подавление PI3K $\delta$  восстанавливало чувствительность к глюкокортикоидам *ex vivo* [J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(5), 1146-53]. Ранние эксперименты на мышах с нокаутом по PI3K $\gamma$  демонстрировали, что макрофаги, полученные из мутантных животных, не могут продуцировать PtdIns(3,4,5)P3 в ответ на стимуляцию с помощью различных хемотаксических веществ, и что последующее движение было подавлено [Science. 2000, 287(5455), 1040-6]. Макрофаги можно дополнительно разделить на провоспалительные (M1) и "альтернативно активированные" противовоспалительные (M2) макрофаги, которые часто играют последовательные роли в процессах воспаления и восстановления/ремоделирования соответственно. Хемокины являются основными медиаторами хемотаксиса в обоих подклассах, в то же время характер экспрессии GPCR, который контролирует движение клетки, отличается. Хемокины CCL19 или CCL21 индуцировали активацию обоих каскадов MEK1-ERK1/2 и PI3K-АКТ в макрофагах M1, но не в M2, хотя пан-ингибирование PI3K посредством вортманнина способно блокировать миграцию, предположительно

через отсутствие активности  $\text{PI3K}\gamma$  [J Leukoc Biol. 2015, 97(1), 61-9]. Более того, смещение в направлении  $\text{M2}$ -активированных макрофагов было чувствительным к подавлению  $\text{PI3K}\delta$  при моделировании в  $\text{IL-4}$ -стимулированных мышечных системах [Eur. J. Immunol. 2011. 41, 1742-1753]. Наконец, мыши с нокаутом по  $\text{PI3K}\gamma$  демонстрировали прекращение атеросклероза путем уменьшения пролиферации макрофагов (но не поляризации или апоптоза) в очагах [PLoS One. 2013 Aug 22; 8(8):e72674].

Были идентифицированы два типа тучных клеток -  $\text{T}$ -типа, которые экспрессируют только триптазу, и  $\text{TC}$ -типа, которые экспрессируют и триптазу, и химазу. У людей тучные клетки  $\text{T}$ -типа расположены преимущественно в альвеолярной ткани и слизистой оболочке кишечника, в то время как клетки  $\text{TC}$ -типа преобладают в коже и конъюнктиве. Триптаза и химаза, по-видимому, являются важными медиаторами аллергических заболеваний, вовлеченными в процессы воспаления, бронхоконстрикции, секреции слизи и ремоделирования тканей. Активация тучных клеток с помощью  $\text{IgE}$  и выживание посредством стимуляции  $\text{c-kit}$  зависит от передачи сигнала  $\text{PI3K}\delta$  [Nature 2004. 431, 1007-1011]. Было показано, что  $\text{PI3K}\gamma$  играет ключевую роль как в локализации, так и в удерживании тучных клеток в участках воспаления [J Allergy Clin Immunol. 2013, 132(4), 959-68]. Для более эффективного дегранулирования требуется вторичная паракриновая стимуляция аденозина с помощью  $\text{PI3K}\gamma$ , что указывает на тесное взаимодействие между изоформами  $\text{PI3K}\delta$  и  $\gamma$  в опосредованной тучными клетками патологии при заболеваниях легких, таких как астма [Immunity. 2002 Mar; 16(3), 441-51]. Помимо эффекта в отношении адаптивного или врожденного иммунитета, появляются данные, дающие основания предполагать функции изоформ  $\text{PI3K}\gamma$  и  $\delta$  в структурной биологии клеток легких. Экспрессия  $\text{PI3K}\gamma$  гладкомышечных клеток дыхательных путей была связана с десенсibilizацией  $\beta_2$  адренергических рецепторов после агонизма - общепринятый способ лечения бронхоконстрикции при астме. Механизм, по-видимому, связан с удалением рецептора, который интернализуется, в эндоплазматическом ретикулуме, таким образом подавление  $\text{PI3K}\gamma$  может вернуть некоторую эффективность  $\beta_2$  агонистов, которая была утрачена в ходе длительного применения [PLoS One. 2015, 10(5), e0125803].

Фиброз является характерным для большинства хронических заболеваний легких, хотя расположение и тяжесть могут сильно отличаться. Фибробластно-мезенхимальный переход (FMT), при котором фибробласты дифференцируются в ответ на  $\text{TGF}\beta$  в миофибробласты, является ключевым для данного патологического процесса. Новые данные, полученные из гистохимических срезов идиопатического фиброза легких, показали увеличенное количество  $\text{PI3K}\gamma$ , но без изменения количества изоформ  $\alpha$ ,  $\beta$  или  $\delta$ . Более того, селективное подавление  $\text{PI3K}\gamma$  (путем обработки  $\text{siRNA}$  или  $\text{AS252424}$ ) может уменьшать как FMT, так и пролиферацию фибробластов *in vitro*, следовательно, можно предположить потенциальную роль изоформы  $\gamma$  в фиброзе легочной ткани [Lab Invest. 2013, 93(5), 566-76].

Изоформы как  $\text{PI3K}\gamma$ , так и  $\delta$  были идентифицированы как важные сигнальные медиаторы при раке. Было показано, что повышение экспрессии  $\text{PI3K}\gamma$  имеет онкогенную природу при таких видах рака, как панкреатическая интраэпителиальная неоплазия и дуктальная карцинома [Clin Cancer Res. 2010, 16(20), 4928-37], и выполняет функции в росте опухоли и метастазировании, показанные в моделях онкологии грызунов [Oncogene. 2012, 31(18), 2350-61]. Была продемонстрирована опосредованная роль  $\text{PI3K}\gamma$  в содействии иммуносупрессивному микроокружению опухоли, которое способствует избеганию раковыми клетками иммунной системы - процесс, который лежит в основе обострения текущего положения и антиангиогенных терапий ингибиторами. Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC) являются основными для указанного выше ускользания от иммунологического надзора, что обусловлено сигнальными механизмами, которые являются характерными для  $\text{PI3K}\gamma$  не только в пути передачи сигнала после GPCR, но также и цитокиновых рецепторов и рецепторов факторов роста [Cancer Cell. 2011, 19(6), 715-27, и Cell Rep. 2015, 11(4), 577-91]. Результаты показывают, что  $\text{PI3K}\gamma$  с повышенной экспрессией вызывает метастатический сигнал, иницируемый GPCR, в клетках рака молочной железы и дают основания предполагать, что  $\text{PI3K}\gamma$  может быть новой терапевтической мишенью для разработки химиотерапевтических средств для предотвращения метастазирования при раке молочной железы [Biochem. Pharm. 2013, 85, 1454-1462]. Более того, если активные  $\text{T}$ -регуляторные иммунные клетки обеспечивают опухолеобразующую среду, недавние результаты указывают на уникальную чувствительность к подавлению  $\text{PI3K}\delta$  и, следовательно, на потенциал терапевтического подавления опухолей, в которых  $\text{T}$ -регуляторные клетки являются преобладающими [Nature. 2014. 510; 407-411]. Однако также сообщается, что  $\text{PI3K}\delta$  является необходимой для выведения из опухоли цитотоксичных  $\text{T}$ -лимфоцитов (CTL) [PLoS ONE. 2012. 7; e40852]. Авторы настоящего изобретения и другие показали, что миграция CTL является чувствительной к подавлению  $\text{PI3K}\gamma$  и поэтому может влиять на уничтожение клеток, которые представляют собой внутренний антиген (например, зараженные вирусом клетки, рак) [J Immunol. 2008. 180; 2081-2088]. Следовательно,  $\text{PI3K}\delta$  класса IA по пути передачи сигнала после рецепторов цитокинов, факторов роста, иммуноглобулинов, интегринов и комплексов антигена с рецептором вместе с активностью  $\text{PI3K}\gamma$  класса IB по пути передачи сигнала после GPCR демонстрируют важные роли обеих изоформ либо отдельно, либо согласованно, в широком диапазоне иммунных клеток и ответов. С помощью двойного подавления  $\text{PI3K}\gamma\delta$  в легких можно лечить сложные многоклеточные заболевания, которые характери-

зуются активацией адаптивных иммунных Т-клеток легочной ткани и последующим притоком и активацией гранулоцитов, например, как обнаруживается при астме, COPD и не только [Biochim Biophys Acta. 2015 Jun, 1851(6), 882-97].

В J. Med. Chem. 2012, 55, 8559 - 8581 подчеркиваются функции PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$  в качестве мишеней при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях и подытожены попытки разработки небольших молекулярных ингибиторов PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ , а также двойных ингибиторов.

В WO 2012052753 раскрыт 6-(2-((4-амино-3-(3-гидроксибензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)метил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-5-ил)-N,N-бис-(2-метоксиэтил)гекс-5-инамид в качестве двойного ингибитора PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ .

В WO 2013052699 раскрыты соединения, способные селективно подавлять PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ . В WO 2013012915, WO 2013012918, WO 2013032591, WO 2014124757, WO 2015001491 и WO 2015010641 раскрыты соединения, способные селективно подавлять PI3K $\delta$  и/или PI3K $\gamma$ .

В WO 2015198289 раскрыты производные замещенного хрома в качестве селективных двойных ингибиторов PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ .

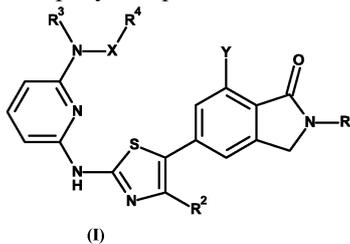
В J. Med. Chem. 2015, 58, 7831-7399 раскрыты селективные ингибиторы PI3K $\delta$  для лечения респираторных показаний путем ингаляции.

Цель состоит в обеспечении новых двойных ингибиторов PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ , пригодных в терапии. Дополнительная цель состоит в обеспечении двойных ингибиторов PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ , проявляющих селективность в отношении изоформ PI3K  $\alpha$  и  $\beta$  класса IA.

#### Краткое описание изобретения

Предусмотрены соединения, которые являются ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы дельта (PI3K $\delta$ ) и фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3K $\gamma$ ), их применение в качестве лекарственных препаратов, содержащие их фармацевтические композиции и пути синтеза для их получения.

В соответствии с первым аспектом предусмотрено соединение формулы (I)



где X представляет собой C(O) или SO<sub>2</sub>;

Y представляет собой SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup> или SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-4</sub>алкила, где указанный C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен циклопропилом, 0, 1 или 2 CH<sub>3</sub> и 0, 1, 2 или 3 F;

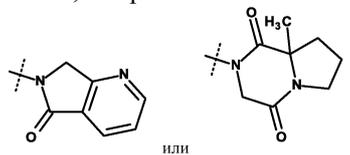
R<sup>2</sup> выбран из H или CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> выбран из H или C<sub>1-3</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, где указанный C<sub>1-3</sub>алкил необязательно замещен ОС<sub>1-3</sub>алкилом; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, образуют 5, 6 или 7-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, выбраны из



R<sup>5</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила или (оксетан-3-ила);

R<sup>6</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения формулы (I) являются ингибиторами PI3K $\delta$  и PI3K $\gamma$ . Таким образом, соединения формулы (I) можно применять в качестве лекарственного препарата, в частности, для расстройств, заболеваний или состояний, чувствительных к подавлению PI3K $\delta$  и/или PI3K $\gamma$ , и, более конкретно, респираторных заболеваний (таких как COPD и астма).

В другом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), где стереохимия не определена, например рацемат или смесь диастереомеров.

В другом варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, содержащий терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или фармацевтически приемлемую соль со-

единения формулы (I) и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество и/или инертный носитель.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрен фармацевтический состав, содержащий соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) для применения в лечении состояния, при котором подавление РІЗКδ и/или РІЗКγ было бы благоприятным.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) для применения в терапии, особенно в предупреждении или лечении респираторного заболевания у млекопитающего, в частности у человека.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) для применения в терапии, особенно в предупреждении или лечении астмы у млекопитающего, в частности у человека.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) для применения в терапии, особенно в предупреждении или лечении COPD у млекопитающего, в частности у человека.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы

(I) для изготовления лекарственного препарата для лечения и предупреждения респираторного заболевания.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) для изготовления лекарственного препарата для лечения и предупреждения астмы.

В дополнительном варианте осуществления предусматривается применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) для изготовления лекарственного препарата для лечения и предупреждения COPD.

В еще одном дополнительном варианте осуществления введение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) приводит к снижению уровней активности РІЗКδ и/или РІЗКγ у млекопитающего, в частности у человека.

В соответствии с другим аспектом предусмотрен способ получения соединений формулы (I) или фармацевтически приемлемых солей соединения формулы (I) и промежуточных соединений, применяемых для их получения.

Соединения формулы (I), приведенные в данном документе, характеризуются IC<sub>50</sub> менее 100 нмоль/л для РІЗКδ и РІЗКγ в анализах ферментативной активности. Соединения формулы (I) также проявляют многообещающие фармакологические профили посредством разделения желательных и нежелательных эффектов *in vivo*.

#### Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 1, формы В: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она.

На фиг. 2 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 1, формы А: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она.

На фиг. 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 10: 5-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она.

На фиг. 4 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 14: N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-N-метилацетамида.

На фиг. 5 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 20: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамида, формы А.

На фиг. 6 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 20: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамида, формы В.

На фиг. 7 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 31: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамида.

На фиг. 8 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 32: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамида.

На фиг. 9 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 33: 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-

ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамида.

### Подробное описание

Данное подробное описание и его конкретные примеры, иллюстрирующие варианты осуществления, предназначены только для иллюстративных целей. Следовательно, отсутствуют ограничения по отношению к иллюстративным вариантам осуществления, описанным в данном описании. Кроме того, следует понимать, что различные признаки, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно комбинировать с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно комбинировать с образованием их подкомбинаций.

Перечисленные ниже определения различных терминов применяются в настоящем описании и формуле изобретения.

Во избежание неоднозначности толкования следует понимать, что если в данном описании группа обозначена как "определенная выше", то указанная группа включает первое встречающееся и самое широкое определение, а также все без исключения другие определения для данной группы.

Во избежание неоднозначности толкования следует понимать, что в данном описании "C<sub>1-4</sub>" означает углеродную группу, которая имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Во избежание неоднозначности толкования следует понимать, что в данном описании "C<sub>1-3</sub>" означает углеродную группу, которая имеет 1, 2 или 3 атома углерода.

В данном описании, если не указано иное, термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью и может представлять собой без ограничения метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил или трет-бутил.

В данном описании, если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемый" применяют для характеристики компонента (например, соли, лекарственной формы или вспомогательного вещества) как подходящего для применения в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Обычно фармацевтически приемлемый компонент обладает одним или несколькими преимуществами, которые перевешивают любой отрицательный эффект, которым компонент может обладать. Отрицательные эффекты могут включать, например, чрезмерную токсичность, раздражение, аллергическую реакцию, а также другие проблемы и осложнения.

Предусмотрены соединения формулы (I), где X, Y и R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> определены в формуле (I).

В одном варианте осуществления X представляет собой C(O) или SO<sub>2</sub>.

В другом варианте осуществления X представляет собой C(O).

В еще одном варианте осуществления X представляет собой SO<sub>2</sub>.

В одном варианте осуществления

Y представляет собой SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup> или SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>5</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила или (оксетан-3-ила);

R<sup>6</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила.

В другом варианте осуществления

Y представляет собой SO<sup>2</sup>NHR<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила или (оксетан-3-ила).

В еще одном варианте осуществления

Y представляет собой SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила.

В одном варианте осуществления R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-4</sub>алкила, где указанный C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен циклопропил, 0, 1 или 2 CH<sub>3</sub> и 0, 1, 2 или 3 F. В другом варианте осуществления R<sup>1</sup> выбран из трет-бутила, бутан-2-ила, 3,3-диметилбутан-2-ила, 1,1,1-трифторпропан-2-ила, 1-циклопропилэтила. В еще одном варианте осуществления R<sup>1</sup> выбран из 1,1,1-трифторпропан-2-ила или 1-циклопропилэтила.

В еще одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 1,1,1-трифторпропан-2-ил.

В еще одном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 1-циклопропилэтил.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R<sup>1</sup> представляет собой (1S)-1-циклопропилэтил.

В одном варианте осуществления R<sup>2</sup> выбран из H или CH<sub>3</sub>.

В другом варианте осуществления R<sup>2</sup> представляет собой H.

В еще одном варианте осуществления R<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления R<sup>3</sup> выбран из H или алкила.

В другом варианте осуществления R<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления R<sup>4</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, где указанный C<sub>1-3</sub>алкил необязательно замещен OC<sub>1-3</sub>алкилом.

В другом варианте осуществления R<sup>4</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>.

В одном варианте осуществления R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, образуют 5, 6 или 7-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0, 1 или 2 заместителями, независимо

выбранными из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; X представляет собой  $\text{C}(\text{O})$  или  $\text{SO}_2$ .

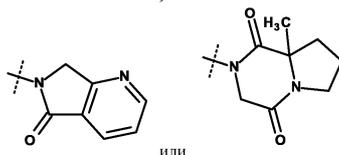
В другом варианте осуществления  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , взятые вместе с атомом N и X, образуют 7-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 1 дополнительный N; X представляет собой  $\text{C}(\text{O})$ .

В еще одном варианте осуществления  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , взятые вместе с атомом N и X, образуют 6-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из  $\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ; X представляет собой  $\text{C}(\text{O})$ .

В еще одном варианте осуществления  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , взятые вместе с атомом N и X, образуют 5-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0 или 1 заместителем, независимо выбранным из  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OH}$  или  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; X представляет собой  $\text{C}(\text{O})$ .

В еще одном варианте осуществления  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , взятые вместе с атомом N и X, образуют 2-оксопирролидин-1-ил; X представляет собой  $\text{C}(\text{O})$ .

В еще одном варианте осуществления  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$ , взятые вместе с атомом N и X, выбраны из



В одном варианте осуществления  $\text{R}^5$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$ алкила или (оксетан-3-ила).

В другом варианте осуществления  $\text{R}^5$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$ алкила.

В еще одном варианте осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой  $\text{CH}_3$ .

В еще одном варианте осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой (оксетан-3-ил).

В одном варианте осуществления  $\text{R}^6$  выбран из  $\text{C}_{1-3}$ алкила.

В другом варианте осуществления  $\text{R}^6$  представляет собой  $\text{CH}_3$ .

Один или несколько вышеуказанных вариантов осуществления можно объединять для обеспечения дополнительных конкретных вариантов осуществления.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она, *N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}ацетамида,

*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-*N*-метилацетамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

6-{{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она,

5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

5-(4-метил-2-{{6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

5-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,

*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-*N*-метилацетамида,

*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-*N*-метилацетамида,

(2*R*)-*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-*N*-метилпропанамида,

(2*S*)-*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-*N*-метилпропанамида,

*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-этокси-*N*-метилацетамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{[6-(2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{[6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{[6-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(8*aS*)-1,4-диоксогексагидропироло[1,2-*α*]пиазин-2(1*H*)-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(2-{[6-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиридин-2-ил]амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

*N*-метил-6-(4-метил-2-{[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

*N*-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(этилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-*N*-метилацетамида,

*N*-этил-6-(4-метил-2-{[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

6-(4-метил-2-{{6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-*N*-(пропан-2-ил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-*N*-(пропан-2-ил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

6-(4-метил-2-{{6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-*N*-(пропан-2-ил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-*N*-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-*трет*-бутил-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

- 2-[(2*S*)-3,3-диметилбутан-2-ил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-она,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(5*S*)-5-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(3*R*)-3-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(3*S*)-3-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(5*R*)-5-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(2*R*)-2-метил-6-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(2-{{6-(3,3-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(2-{{6-(5,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(2*S*)-2-метил-6-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,
- 2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-этил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино})-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-*N*-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(7-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(3*R*)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(4*R*)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(3*S*)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(2*S*)-2-(гидроксиметил)-5-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)-5-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-6-[2-({6-[4-(2-гидроксиэтил)-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-*N*-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

6-[2-({6-[(3*S*)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-*N*-(пропан-2-ил)-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(2*S*)-бутан-2-ил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

2-[(2*S*)-бутан-2-ил]-*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

*N*-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(2*S*)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-4-сульфонамида,

и их фармацевтически приемлемых солей.

Следует отметить, что любое из данных конкретных соединений может быть исключено из любых указанных в данном документе вариантов осуществления.

Другой вариант осуществления представляет собой продукт, получаемый с помощью любых способов или примеров, раскрытых в данном документе.

#### Фармакологические свойства

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли обладают активностью в качестве фармацевтических препаратов, в частности ингибиторов активности P13Kδ и/или P13Kγ, и, таким образом, могут применяться в лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей, включающих астму, в том числе бронхиальную, аллергическую, наследственную, приобретенную, вызванную физической нагрузкой, вызванную лекарственными средствами (включая вызванную аспирином и NSAID), и астму, вызываемую пылью, как перемежающуюся, так и персистирующую, и всех степеней тяжести, и другие причины гиперчувствительности дыхательных путей; хроническое обструктивное заболевание легких

(COPD); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; кистозный фиброз; саркоидоз; дефицит альфа-1-антитрипсина; EGPA (эозинофильный гранулематоз с полиангиопатией, также известный как синдром Чурга-Штраусса, или аллергический гранулематоз); ABPA (аллергический бронхолегочный аспергиллез); CEP (хроническая эозинофильная пневмония); аллергический альвеолит (легкое фермера) и связанные с ним заболевания; гиперчувствительный пневмонит; фиброз легких, включая криптогенный фиброзирующий альвеолит, идиопатическую интерстициальную пневмонию, фиброз, усложняющий противоопухолевую терапию, и хронические инфекции, включая туберкулез и аспергиллез и другие грибковые инфекции; осложнения при трансплантации легких; сосудистые и тромботические нарушения сосудов легких и легочную гипертензию; противокашлевую активность, включая лечение хронического кашля, связанного с воспалительными и секреторными состояниями дыхательных путей, и ятрогенного кашля; острый и хронический ринит, включая медикаментозный ринит и вазомоторный ринит; хронический и сезонный аллергический ринит, включая нейрогенный ринит (сенная лихорадка); назальный полипоз; острые вирусные инфекции, включая простуду и инфекции, вызванные респираторно-синцициальным вирусом, вирус гриппа, коронавирус (включая SARS) и аденовирус, острое повреждение легких, респираторный дистресс-синдром у взрослых (ARDS), а также обострения состояний каждого из вышеперечисленных заболеваний дыхательных путей, в частности обострения всех типов астмы или COPD.

Таким образом, предусматривается соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в терапии.

В дополнительном аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в терапии.

В контексте данного описания термин "терапия" также включает "профилактику", если нет конкретных указаний об обратном. Термины "терапевтический" и "терапевтически" следует интерпретировать соответственно.

Ожидается, что профилактика будет особенно значима в случае лечения людей, которые перенесли предыдущий эпизод заболевания или состояния, либо, как считается, по иным причинам имеют повышенный риск их развития. Люди с риском развития конкретного заболевания или состояния обычно включают людей с данным заболеванием или состоянием в семейном анамнезе, либо людей, которые, как было идентифицировано посредством генетического тестирования или скрининга, являются особенно подверженными развитию заболевания или состояния.

В частности, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемая соль могут применяться в лечении астмы {такой как бронхиальная, аллергическая, наследственная, приобретенная или астма, вызываемая пылью, в частности хроническая или трудноизлечимая астма (например, астма на поздней стадии) или гиперактивность дыхательных путей}, хронического обструктивного заболевания легких (COPD) или аллергического ринита.

Также предусматривается способ лечения или снижения риска обструктивного заболевания дыхательных путей или состояния (например, астмы или COPD), который предусматривает введение пациенту, нуждающийся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

В дополнительном аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении COPD.

В дополнительном аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении астмы.

В дополнительном аспекте предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении COPD.

В дополнительном аспекте предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, определенные выше в данном документе, для применения в лечении астмы.

#### **Комбинированная терапия**

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемую соль можно также вводить совместно с другими соединениями, применяемыми для лечения вышеуказанных состояний.

В другом варианте осуществления предусматривается комбинированная терапия, при которой соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, а также второй активный ингредиент вводят одновременно, последовательно или в смеси для лечения одного или нескольких вышеперечисленных состояний. Такую комбинацию можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами.

Другой вариант осуществления относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с противовоспалительным и/или бронхорасширяющим соединением.

Другой вариант осуществления относится к комбинации соединения формулы (I) или его фарма-

цветически приемлемой соли вместе с агонистом глюкокортикоидных рецепторов (стероидным или нестероидным).

Другой вариант осуществления еще дополнительно относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с селективными агонистами  $\beta$ 2-адренорецепторов.

Другой вариант осуществления еще дополнительно относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с антимускариновым средством.

Другой вариант осуществления еще дополнительно относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с двойным агонистом  $\beta$ 2-адренорецепторов/антимускариновым средством.

Другой вариант осуществления еще дополнительно относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с антагонистом р38.

Другой вариант осуществления еще дополнительно относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с производным ксантина. Другой вариант осуществления еще дополнительно относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с ингибитором фосфодиэстеразы (PDE) (включая ингибитор PDE4 или ингибитор изоформы PDE4D).

В дополнительном аспекте предусматривается фармацевтическая композиция (например, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе, таких как COPD или астма), содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из:

- a) агониста глюкокортикоидных рецепторов (стероидного или нестероидного);
- b) селективного агониста  $\beta$ 2-адренорецепторов;
- c) антимускаринового средства;
- d) антагониста р38;
- e) производного ксантина или
- f) антагониста PDE4, как определено выше.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно или последовательно с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, выбранными из тех, которые определены выше. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить одновременно или последовательно с дополнительной фармацевтической композицией для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе, таких как заболевание дыхательных путей (например, COPD или астма). Указанная дополнительная фармацевтическая композиция может быть лекарственным препаратом, который может быть уже назначен пациенту (например, установленный стандарт медицинской помощи), и может сама представлять собой композицию, содержащую один или несколько активных ингредиентов, выбранных из тех, которые определены выше.

#### **Фармацевтические композиции**

Для вышеуказанных терапевтических применений вводимая доза будет меняться с применяемым соединением, способом введения, требуемым лечением и указанными нарушениями. Например, суточная доза соединения формулы (I) при вдыхании может быть в диапазоне от 0,05 до 100 мкг/кг. В качестве альтернативы, если соединение вводят перорально, то суточная доза соединения формулы (I) может быть в диапазоне от 0,01 мкг/кг до 100 мг/кг.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться сами по себе, но обычно будут вводиться в форме фармацевтической композиции, в которой соединение/соль (активный ингредиент) формулы (I) связаны с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством(вспомогательными средствами), разбавителем(разбавителями) или носителем(носителями). Традиционные процедуры для выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 2<sup>nd</sup> Ed. 2002.

Также предусматривается фармацевтическая композиция(фармацевтические композиции), содержащая(содержащие) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, определенные выше в данном документе, совместно с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством(вспомогательными средствами), разбавителем(разбавителями) или носителем(носителями).

Также предусматривается способ получения фармацевтической композиции, который предусматривает смешивание соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе, с фармацевтически приемлемыми вспомогательным средством(вспомогательными средствами), разбавителем(разбавителями) или носителем(носителями).

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет, например, содержать от 0,05 до 99 вес.%, например от 0,05 до 80 вес.%, например от 0,10 до 70 вес.%, например от 0,10 до 50 вес.% активного ингредиента, при этом все проценты по весу приведены в пересчете на всю композицию.

Фармацевтические композиции можно вводить стандартным образом при болезненном состоянии, в отношении которого требуется лечение, например путем местного (такого как в легкие и/или дыхательные пути или на кожу), перорального, ректального или парентерального введения. Для этих целей соединения формулы (I) можно составлять с помощью способов, известных из уровня техники. Подходящей фармацевтической композицией является композиция, подходящая для перорального введения в единичной лекарственной форме, например в форме таблетки или капсулы, которая содержит от 0,1 мг до 1 г активного ингредиента.

Каждый пациент может получать дозу, например, составляющую от 0,0001 до 10 мг·кг<sup>-1</sup>, например в диапазоне от 0,005 до 5 мг·кг<sup>-1</sup> вводимого активного ингредиента, например, от 1 до 4 раз в день.

В одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем, которую составляют для ингаляционного введения (в том числе пероральной или назальной ингаляции).

Соединение формулы (I) можно вводить с применением подходящего средства доставки, например порошкового ингалятора, дозирующего ингалятора, небулайзера или устройства для назальной доставки. Такие устройства являются общеизвестными.

Порошковые ингаляторы можно применять для ведения соединения формулы (I) отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, в последнем случае в виде либо тонкодисперсного порошка, либо упорядоченной смеси. Порошковый ингалятор может быть однодозовым или многодозовым, и в нем может применяться сухой порошок или капсула, содержащая порошок.

Соответственно в одном варианте осуществления соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), вводят с помощью порошкового ингалятора (DPI).

DPI может быть "пассивным", или активируемым с помощью дыхания, либо "активным", где порошок распыляется с помощью механизма, отличного от дыхания пациента, например внутреннего запаса сжатого воздуха. В настоящее время доступны три типа пассивных порошковых ингаляторов: однодозовые, многодозовые с отдельными дозами или многодозовые (резервуарные) ингаляторы. В однодозовых устройствах предусмотрены единичные дозы, обычно в желатиновых капсулах, и они подлежат загрузке в ингалятор перед применением, примерами таких устройств являются устройства Spinhaler® (Aventis), Rotahaler® (GlaxoSmithKline), Aeroliser™ (Novartis), Inhalator® (Boehringer) и Eclipse (Aventis). Многодозовые ингаляторы с отдельными дозами содержат несколько отдельно упакованных доз или в нескольких желатиновых капсулах, или в блистерах, примерами таких ингаляторов являются устройства Diskhaler® (GlaxoSmithKline), Diskus® (GlaxoSmithKline), Nexthaler® (Chiesi) и Aerohaler® (Boehringer). В многодозовых устройствах лекарственное средство хранится в общем резервуаре для порошка, из которого отмеряются отдельные дозы, примеры таких устройств включают устройства Genuair® (AstraZeneca), Turbuhaler® (AstraZeneca), Easyhaler® (Orion), Novolizer® (ASTA Medica), Clickhaler® (Innovata Biomed), Spigomax® (Teva) и Pulvinal® (Chiesi).

Ингаляционную фармацевтическую композицию для применения в DPI можно получать путем смешивания тонкодисперсного активного ингредиента (который характеризуется аэродинамическим диаметром, обычно равным или меньшим 10 мкм, например равным или меньшим 5 мкм, например от 1 до 5 мкм) с веществом-носителем, например моно-, ди- или полисахаридом, сахарным спиртом или другим полиолом. Подходящие носители представляют собой сахара, например лактозу, глюкозу, рафинозу, мелицитозу, лактит, мальтит, трегалозу, сахарозу, маннит и крахмал. Предпочтительно частицы активного ингредиента прилипают к частицам носителя с образованием упорядоченной (взаимосвязанной) смеси порошка. Частицы носителя могут иметь массовый средний диаметр от 20 до 1000 мкм, чаще от 50 до 500 мкм.

В качестве альтернативы ингаляционную фармацевтическую композицию можно получать путем обработки тонкодисперсного порошка (например, состоящего из тонкодисперсного активного ингредиента и тонкодисперсных частиц носителя) в сферы, которые разрушаются при процедуре ингаляции.

В таком случае смесь порошка при необходимости можно распределять в твердые желатиновые капсулы, каждая из которых будет содержать требуемую дозу активного ингредиента. В качестве альтернативы смесь порошка можно загружать в резервуар мультидозового ингалятора, например Genuair® или Turbuhaler®.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) вводят с помощью дозирующего ингалятора, в частности дозирующего ингалятора под давлением (pMDI). pMDI содержит активное вещество в виде подходящего раствора или суспензии в контейнере под давлением. Активное вещество доставляют путем приведения в действие клапана на устройстве pMDI. Приведение в действие может быть ручным или может активироваться дыханием. В активируемых вручную pMDI устройство активируется пользователем, когда он вдыхает, например, путем нажатия на подходящий пусковой механизм на устройстве pMDI. Активируемые дыханием pMDI активируются, когда пациент вдыхает через мундштук pMDI. Это может представлять преимущество, поскольку активация устройства происходит одновременно с вдыханием пациента и может приводить к более равномерному дозированию активного вещества.

ва. Примеры устройств рMDI включают, например, Rapihaler® (AstraZeneca).

Ингаляционную фармацевтическую композицию для применения в рMDI можно получать путем растворения или диспергирования соединения формулы (I) в подходящем распыляющем веществе и с дополнительными вспомогательными веществами, такими как растворители (например, этанолом), поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества или стабилизирующие средства, или без них. Подходящие распыляющие вещества включают углеводородные, хлорфторуглеводородные или гидрофторалкановые (например, гептафторалкановые) распыляющие вещества или смеси любых таких распыляющих веществ. Предпочтительными распыляющими веществами являются P134a и P227, каждое из которых может применяться либо отдельно, либо в комбинации с другими распыляющими веществами, и/или поверхностно-активным веществом, и/или другими вспомогательными веществами.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) вводят с помощью дозирующего ингалятора в комбинации со спейсером. Подходящие спейсеры являются общеизвестными и включают Nebuchamber® (AstraZeneca) или Volumatic® (GlaxoSmithKline).

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) вводят с помощью небулайзера. Подходящие небулайзеры являются общеизвестными и включают eFlow® (PARI GmbH).

Ингаляционную фармацевтическую композицию для применения в небулайзере можно получать путем диспергирования или растворения соединения формулы (I) в подходящей водной среде. Композиция также может включать, например, подходящее средство регулирования рН и/или тоничности, поверхностно-активные вещества и консерванты. Например, подходящая композиция для ингаляции из небулайзера содержит соединение формулы (I), диспергированное в водной среде (мг/г в воде высокой степени очистки, например в воде Milli-Q), содержащей хлорид натрия (9 мг/г); безводную лимонную кислоту (0,0735 мг/г); цитрат натрия (0,19 мг/г); хлорид бензалкония (0,1 мг/г), EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту, 0,1 мг/г) и полисорбат 80 (0,3 мг/г).

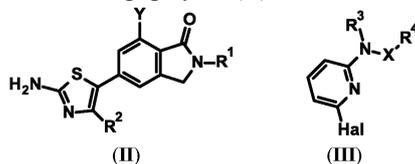
В другом варианте осуществления соединение формулы (I) вводят назально в виде спрея из подходящего средства для назальной доставки, например насоса для распыления или MDI. В качестве альтернативы соединение можно вводить назально в виде порошка с применением подходящего устройства DPI, например Rhinocort®, Turbuhaler® (AstraZeneca).

Ингаляционную фармацевтическую композицию для применения в насосе для распыления или в устройстве для назальной доставки MDI можно получать путем диспергирования или растворения соединения формулы (I) в подходящей водной среде. Композиция также может включать, например, подходящее средство для регулирования рН и/или тоничности, поверхностно-активные вещества, консерванты, смазывающие средства, ароматизаторы или модификаторы вязкости. При необходимости можно включать добавки для улучшения абсорбции из носовой полости, такие как подходящий биоадгезивный полимер. Подходящие композиции сухого порошка для назальной доставки представляют собой описанные выше в отношении доставки с помощью DPI. Однако, если желательно ограничить проникновение соединения в легкое и удержать соединение в носовой полости, может быть необходимым применение соединения в виде частиц большего размера, например со средним диаметром частиц более 10 мкм, например от 10 до 50 мкм. Соответственно также предусмотрено устройство для ингаляции (например, порошковый ингалятор, в частности многодозовый порошковый ингалятор с отдельными дозами или ингалятор рMDI), содержащий ингаляционную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению.

### Получение соединений

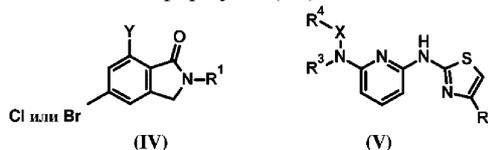
В другом аспекте предусматривается способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, при этом способ включает:

а) осуществление реакции соединения формулы (II) с соединением формулы (III)



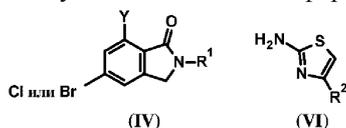
где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X и Y определены в формуле (I), Hal представляет собой галоген, и при таких условиях, что происходит замещение галогена в соединении формулы (III) аминогруппой из соединения формулы (II), и, при необходимости, разделение полученного соединения формулы (I) на его отдельные оптические изомеры, и, при необходимости, превращение полученного соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль, и, при необходимости, превращение полученного соединения формулы (I) в предпочтительный полиморф; или

b) осуществление реакции соединения формулы (IV) с соединением формулы (V)



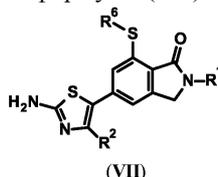
где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X и Y определены в формуле (I), и при таких условиях, что образуется связь между атомом углерода, несущим атом хлора или фтора, из формулы (IV) и С-5 тиазола, и, при необходимости, разделение полученного соединения формулы (I) на его отдельные оптические изомеры, и, при необходимости, превращение полученного соединения формулы (I) в его фармацевтически приемлемую соль, и, при необходимости, превращение полученного соединения формулы (I) в предпочтительный полиморф. Соединения формул (II) и (III) вступают в реакцию при условиях, обеспечивающих стимуляцию нуклеофильного ароматического замещения. Реакцию обычно проводят в полярном апротонном растворителе, таком как DMF или THF, при нагревании, обычно в диапазоне 60-140°C. Нагревание можно осуществлять с помощью традиционных средств или микроволн, и может быть преимущественным применение систем под давлением для обеспечения протекания реакций выше точки кипения растворителя. Реакцию можно катализировать с помощью переходного металла, например палладия, в присутствии подходящих лигандов, таких как бидентатные трехзамещенные фосфины, например Xantphos, и основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбонат натрия. Соединения формул (IV) и (V) вступают в реакцию при условиях, обеспечивающих стимуляцию активации арилбромидов и их реакции с активированными двойными связями ("реакция Хека"). Реакцию обычно проводят в полярном апротонном растворителе, таком как DMF или THF, при нагревании, обычно в диапазоне 60-140°C. Нагревание можно осуществлять с помощью традиционных средств или микроволн, и может быть преимущественным применение систем под давлением для обеспечения протекания реакций выше точки кипения растворителя. Например, каталитическое количество переходного металла, такого как палладий, в присутствии подходящего лиганда, такого как пространственно затрудненный триалкилфосфин, например три-трет-бутилфосфин, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбонат цезия.

Соединения формулы (II) можно получать из соединения формулы (IV) и соединения формулы (VI)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и Y определены в формуле (I), и при условиях, обеспечивающих стимуляцию активации арилбромидов и их реакции с активированными двойными связями ("реакция Хека"). Реакцию обычно проводят в полярном апротонном растворителе, таком как DMF или THF, при нагревании, обычно в диапазоне 60-140°C. Нагревание можно осуществлять с помощью традиционных средств или микроволн, и может быть преимущественным применение систем под давлением для обеспечения протекания реакций выше точки кипения растворителя. Например, каталитическое количество переходного металла, такого как палладий, в присутствии подходящего лиганда, такого как пространственно затрудненный триалкилфосфин, например три-трет-бутилфосфин, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбонат цезия. Соединения формулы (VI) необязательно можно защищать во время реакции с соединением формулы (II), например, с помощью ацетильной или ВОС-группы. Такие защитные группы можно удалять с помощью способов, известных из уровня техники, например, путем обработки кислотой или основанием.

Соединения формулы (II), необязательно с защищенным свободным амином, где Y представляет собой  $SO_2R^6$ , можно получать из соединения формулы (VII)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^6$  определены в формуле (I), необязательно с подходящей защитной группой, например, с помощью ацетильной или ВОС-группы, путем окисления соответствующим средством, например перокислотой, такой как mCPBA, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, при температуре, обычно составляющей -20-25°C. В качестве альтернативы окислитель может представлять собой пероксомоносульфат калия ("оксон") в подходящем растворителе, таком как спирт, например этанол, необязательно содержащем воду, при температуре от температуры окружающей среды до температуры возврата флегмы, например, 50°C.

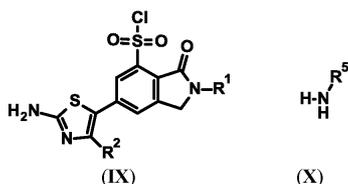
Соединения формулы (IV), где Y представляет собой  $SO_2R^6$ , можно получать из соединения форму-

лы (VIII)



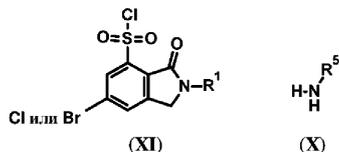
где  $R^1$  и  $R^6$  определены в формуле (I), путем окисления соответствующим средством, например перкислотой, такой как mCPBA, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, при температуре, обычно составляющей  $-20-25^\circ\text{C}$ . В качестве альтернативы окислитель может представлять собой пероксомоносульфат калия ("оксон") в подходящем растворителе, таком как спирт, например этанол, необязательно содержащем воду, при температуре от температуры окружающей среды до температуры возврата флегмы, например,  $50^\circ\text{C}$ .

Соединения формулы (II), необязательно с защищенным свободным амином, где Y представляет собой  $\text{SO}_2\text{NHR}^5$ , можно получать из соединения формулы (IX) (необязательно защищенного) и соединения формулы (X)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^5$  определены в формуле (I). Реакцию обычно проводят в присутствии основания, которое может быть в избытке относительно соединения формулы (X), или аминового основания, такого как триэтиламин или 4-диметиламинопиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или THF, при подходящей температуре, например, от  $0^\circ\text{C}$  до температуры окружающей среды.

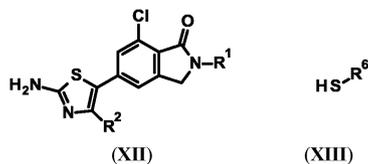
Соединения формулы (IV), необязательно с защищенным свободным амином, где Y представляет собой  $\text{SO}_2\text{NHR}^5$ , можно получать из соединения формулы (XI), необязательно с защитной группой, и соединения формулы (X)



где  $R^1$  и  $R^5$  определены в формуле (I). Реакцию обычно проводят в присутствии основания, которое может быть в избытке относительно соединения формулы (X), или аминового основания, такого как триэтиламин или 4-диметиламинопиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или THF, при подходящей температуре, например, от  $0^\circ\text{C}$  до температуры окружающей среды.

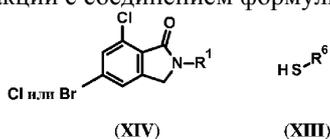
Соединение формулы (IX или XI) можно получать из соединения формулы (VII или VIII) соответственно, где  $R^6$  представляет собой бензил, необязательно с подходящей защитной группой, с помощью подходящего хлорирующего и окисляющего средства, например сульфурилхлорида или 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона; реакцию можно проводить в подходящей смеси растворителей, например в смеси воды и ацетонитрила, содержащей уксусную кислоту, при подходящей температуре, например, от  $-5^\circ\text{C}$  до температуры окружающей среды.

Соединение формулы (VII), необязательно с защитной группой, можно получать из соединения формулы (XII), необязательно с защитной группой, путем проведения реакции с соединением формулы (XIII)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^6$  определены в формуле (I), в присутствии подходящего основания, например алкоксида натрия, такого как 2-метилбутан-2-олат натрия или трет-бутоксид натрия; в качестве альтернативы можно применять предварительно образованный тиолат, такой как метантиолат натрия; реакцию можно проводить в подходящем растворителе, например в DMF или диоксане, при подходящей температуре, обычно от  $80$  до  $120^\circ\text{C}$ .

Соединение формулы (VIII), необязательно с защитной группой, можно получать из соединения формулы (XIV) путем проведения реакции с соединением формулы (XIII)

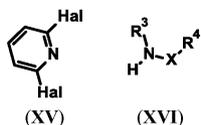


где  $R^1$  и  $R^6$  определены в формуле (I), в присутствии подходящего основания, например алкоксида натрия, такого как 2-метилбутан-2-олат натрия или трет-бутоксид натрия; в качестве альтернативы можно применять предварительно образованный тиолат, такой как метантиолат натрия; реакцию можно проводить в подходящем растворителе, например в DMF или диоксане, при подходящей температуре, обычно от 80 до 120°C.

Соединения формулы (XII) можно получать из соединения формулы (XIV) и соединения формулы (VI) при условиях, обеспечивающих стимуляцию активации арилбромидов и их реакции с активированными двойными связями ("реакция Хека"). Реакцию обычно проводят в полярном апротонном растворителе, таком как DMF или THF, при нагревании, обычно в диапазоне 60-140°C. Нагревание можно осуществлять с помощью традиционных средств или микроволн, и может быть преимущественным применение систем под давлением для обеспечения протекания реакций выше точки кипения растворителя. Например, каталитическое количество переходного металла, такого как палладий, в присутствии подходящего лиганда, такого как пространственно затрудненный триалкилфосфин, например три-трет-бутилфосфин, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбонат цезия. Соединения формулы (VI) необязательно можно защищать во время реакции с соединением формулы (II), например, с помощью ацетильной или ВОС-группы.

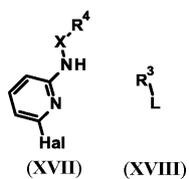
Соединение формулы (V) можно получать путем проведения реакции соединения формулы (III) с соединением формулы (VI) и при таких условиях, что происходит замещение галогена из соединения формулы (III) аминогруппой из соединения формулы (V); реакцию обычно проводят в полярном апротонном растворителе, таком как DMF или THF, при нагревании, обычно в диапазоне 60-140°C. Нагревание можно осуществлять с помощью традиционных средств или микроволн, и может быть преимущественным применение систем под давлением для обеспечения протекания реакций выше точки кипения растворителя. Реакцию можно катализировать с помощью переходного металла, например палладия, в присутствии подходящих лигандов, таких как бидентатные трехзамещенные фосфины, например Xantphos, и основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбонат натрия.

Соединение формулы (III) можно получать из соединения формулы (XV) и соединения формулы (XVI)



где  $X$ ,  $R^3$  и  $R^4$  определены в формуле (I) и Hal представляет собой галоген, при условиях, обеспечивающих стимуляцию нуклеофильного ароматического замещения. Реакцию обычно проводят в полярном апротонном растворителе, таком как диоксан, при нагревании, обычно в диапазоне 60-100°C. Нагревание можно осуществлять с помощью традиционных средств или микроволн, и может быть преимущественным применение систем под давлением для обеспечения протекания реакций выше точки кипения растворителя. Реакцию можно катализировать с помощью переходного металла, например палладия, в присутствии подходящих лигандов, таких как бидентатные трехзамещенные фосфины, например Xantphos, и основания, такого как карбонат щелочного металла, например карбонат цезия.

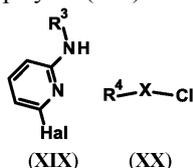
В качестве альтернативы соединение формулы (III) можно получать из соединения формулы (XVII) и соединения формулы (XVIII)



где  $X$ ,  $R^3$  и  $R^4$  определены в формуле (I) и L представляет собой уходящую группу, такую как галоген или сульфатный сложный эфир, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как THF, при подходящей температуре, например, 0°C. В случаях, когда  $R^3$  и  $R^4$  соединены так, что реакция является внутримолекулярной, можно применять более мягкие условия, и основание может быть более слабым, например пиридин. В таких случаях подходящим растворителем является ацетонитрил, и реакцию можно проводить при умеренной температуре, например, при условиях окружающей среды.

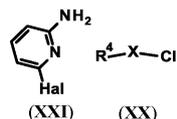
В качестве альтернативы соединение формулы (III) можно получать путем проведения реакции со-

единения формулы (XIX) с соединением формулы (XX)



где X, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> определены в формуле (I), в присутствии основания, такого как пиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, например, от 0°C до температуры окружающей среды.

Соединение формулы (XVII) можно получать путем проведения реакции соединения формулы (XXI) с соединением формулы (XX)



где X и R<sup>4</sup> определены в формуле (I), в присутствии основания, такого как пиридин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, например, от 0°C до температуры окружающей среды.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в данных процессах некоторые функциональные группы, такие как гидроксильные или аминогруппы, в реагентах, возможно, потребуется защитить защитными группами. Таким образом, получение соединений формулы (I) может включать, на соответствующей стадии, удаление одной или нескольких защитных групп.

Введение и снятие защитных групп для функциональных групп описаны в "Protective Groups in Organic Synthesis", 5<sup>th</sup> Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley (2014) и "Protecting Groups", 3<sup>rd</sup> Ed P.J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (2005).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что на любой стадии получения соединений формулы (I) можно использовать смеси изомеров (например, рацематы) соединений. На любой стадии получения один стереоизомер может быть получен посредством его выделения из смеси изомеров (например, рацемата) с применением, например, хирального хроматографического разделения.

Дополнительный вариант осуществления охватывает фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I).

Соль соединения формулы (I) может быть преимущественной вследствие одного или нескольких ее химических или физических свойств, таких как стабильность при различных температурах и значениях влажности или требуемая растворимость в H<sub>2</sub>O, масле или другом растворителе. В некоторых случаях соль можно применять, чтобы облегчить выделение или очистку соединения. В некоторых вариантах осуществления (в частности, если соль предназначена для введения животному организму, например человеку, или представляет собой реагент для применения в получении соединения или соли, предназначенных для введения животному организму) соль является фармацевтически приемлемой.

Если соединение является достаточно кислым, то фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения соль щелочных металлов, например Na или K, соль щелочноземельных металлов, например Ca или Mg, или органическую соль амина. Если соединение является достаточно основным, то фармацевтически приемлемые соли включают без ограничения соли присоединения неорганических или органических кислот.

В зависимости от количества заряженных функциональных групп и валентности катионов или анионов может присутствовать более одного катиона или аниона. Для обзоров подходящих солей см. Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 или "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection and use", P.H. Stahl, P.G. Vermuth, IUPAC, Wiley-VCH, 2002.

В составе соли перенос протона происходит между соединением формулы (I) и противоионом соли. Однако в некоторых случаях перенос протона может быть неполным и, следовательно, твердое вещество не является полноценной солью. В таких случаях соединение формулы (I) и молекулы "коформера" в твердом веществе преимущественно взаимодействуют посредством неионных сил, таких как водородные связи. Принято считать, что перенос протона фактически представляет собой постоянный процесс и может изменяться с температурой и, следовательно, точка зрения, согласно которой соль лучше описана как сокристалл, может быть несколько субъективной.

Если кислотным или основным коформером является твердое при к.т. вещество, и перенос протонов между соединением формулы (I) и таким кислотным или основным коформером отсутствует или является лишь частичным, то в результате можно получить сокристалл коформера и соединения формулы (I), а не соль. Охвачены все такие сокристаллические формы соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) могут образовывать смеси их соли и сокристаллических форм. Также следует понимать, что смеси соли/сокристалла на основе соединения формулы (I) являются охваченными.

Характеристики солей и сокристаллов можно определить с применением традиционных методик,

например порошковой рентгеновской дифракции, монокристалльной рентгеновской дифракции (например, для оценки положения протона, значений длины связи или углов связи), ЯМР-анализа твердого тела (для оценки, например, химических сдвигов C, N или P) или спектроскопических методик (для измерения, например, сигналов O-H, N-H или COOH и IR пиковых сдвигов в результате образования водородной связи).

Следует также понимать, что определенные соединения формулы (I) могут существовать в сольватированной форме, например в виде гидратов, в частности сольватов фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

В дополнительном варианте осуществления определенные соединения формулы (I) могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, индивидуальных диастереомеров и смесей диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомерные формы являются охваченными. Определенные соединения формулы (I) могут также содержать связи (например, углерод-углеродные связи, углерод-азотные связи, такие как амидные связи), где вращение вокруг данной конкретной связи ограничено, например ограничение возникает в результате присутствия связи в кольце или двойной связи. Соответственно следует понимать, что все такие изомеры являются охваченными. Некоторые соединения формулы (I) могут также содержать множественные таутомерные формы. Следует понимать, что все такие таутомерные формы являются охваченными. Stereoизомеры можно разделять с использованием традиционных методик, например хроматографии или фракционной кристаллизации, или стереоизомеры можно получать с помощью стереоселективного синтеза.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) охватывают любые изотопно-меченые производные соединения формулы (I). Такое производное представляет собой производное соединения формулы (I), где один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от обычно встречающихся в природе атомной массы или массового числа. Примеры изотопов, которые можно вводить, включают  $^2\text{H}$  (также записанный как "D" для дейтерия).

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) можно вводить в форме предшественника лекарственного средства, которое расщепляется в организме человека или животного с образованием соединения формулы (I). Примеры пролекарств включают *in vivo* гидролизуемые сложные эфиры соединения формулы (I). *In vivo* гидролизуемый (или расщепляемый) сложный эфир соединения формулы (I), который содержит карбокси- или гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизуется в теле животного или человека с получением исходной кислоты или спирта. Для примеров производных сложноэфирных пролекарств см. *Supp. Drug. Metab.* 2003, 4, 461.

Различные формы пролекарств известны из уровня техники. Для примеров производных пролекарства см. *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255 и литературные источники, цитируемые в этом документе.

### Примеры

Настоящее изобретение будет сейчас дополнительно пояснено с помощью ссылки на следующие неограничивающие примеры.

(i) Если не указано иное,  $^1\text{H}$  ЯМР спектры регистрировали на спектрометрах Bruker Avarice, Avarice II или Avarice III, выполняя операции при уровне сигнала, составляющем 300, 400, 500 или 600 МГц. В качестве внутренних стандартов использовали центральные пики хлороформа-d ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{H}}$  7,27 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  77,2 ppm), диметилсульфоксида-d<sub>6</sub> ( $\text{DMSO-d}_6$ ;  $\delta_{\text{H}}$  2,50 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  39,5 ppm) или метанола-d<sub>4</sub> ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ;  $\delta_{\text{H}}$  3,31 ppm;  $\delta_{\text{C}}$  49,1 ppm).

(ii) LCMS проводили при двух режимах: 1) колонка BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм) в комбинации с градиентом (от 2 до 95% B за 5 мин) буфера на основе водного 46 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{NH}_3$  при pH 10 (A) и MeCN (B) при скорости потока 1,0 мл/мин или в комбинации с градиентом (от 5 до 95% B за 2 мин) воды и TFA (0,05%) (A) и MeCN и TFA (0,05%) при скорости потока 1,0 мл/мин (B).

(iii) Препаративную HPLC проводили с помощью системы FractionLynx от Waters со встроенной MS-детекцией и оснащенной колонками Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм, от X-Bridge или Sunfire. В качестве альтернативы применяли GX-281 от Gilson со встроенной УФ-детекцией, оснащенный Kromasil C8, 10 мкм, 20×250 ID, либо 50×250 ID мм. В качестве градиентов элюента (кислотного) применяли смесь вода/MeCN/уксусная кислота (95/5/0,1) или вода/0,05% TFA (A) и MeCN/0,05% TFA (B) или (основного) MeCN или MeOH (A) и 0,03%  $\text{NH}_3$  в воде или 0,03%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (B).

(iv) Препаративную SCF проводили с помощью системы Prep100 SCF от Waters со встроенной MS-детекцией, оснащенной Viridis 2-EP от Waters или Luna Hilic от Phenomenex, 30×250 мм, 5 мкм. В качестве градиентов элюента применяли  $\text{CO}_2$  (100 г/мин, 120 бар, 40°C) (A) и MeOH/ $\text{NH}_3$  (20 mM), или MeOH (5% FA), или MeOH (B).

(v) Названия соединений, указанных в заголовках и подзаголовках в примерах и способах получения, получали с применением программы присвоения названий согласно IUPAC ACD/Name 2014 от Acclabs.

(vi) Если не указано иное, исходные вещества были коммерчески доступными и все растворители и

коммерческие реагенты были степени чистоты, подходящей для лабораторных исследований, и их применяли в таком виде, в каком они были получены. Если не указано иное, операции проводили при температуре окружающей среды, т.е. в диапазоне 17-28°C и, в случае необходимости, в атмосфере инертного газа, такого как азот.

(vii) Рентгеноструктурный анализ проводили в соответствии с общепринятыми способами, которые можно найти, например, в Kitaigorodsky, A.I. (1973), *Molecular Crystals and Molecules*, Academic Press, New York; Bunn, C.W. (1948), *Chemical Crystallography*, Clarendon Press, London или Klug, H.P. & Alexander, L.E. (1974), *X-ray Diffraction Procedures*, John Wiley & Sons, New York. Образцы устанавливали на подложки из монокристалла кремния (SSC) и регистрировали порошковую рентгеновскую дифракцию с помощью PANalytical X'Pert PRO (геометрия отражения, длина волны рентгеновского излучения 1,5418 Å, излучение Cu с никелевым фильтром, напряжение 45 кВ, эмиссия нити накала 40 мА). Использовали шаблонные изменяемые щели расхождения и противорассеивающие щели и образцы вращали во время измерения. Образцы сканировали в диапазоне значений угла 2-тета 2-50° или 2-40° с использованием ширины шага 0,013° и времени счета 44-233 секунд с применением детектора PIXCEL (рабочая длина при значении угла 2-тета 3,35°). Известно из уровня техники, что может быть получена порошковая рентгеновская дифрактограмма, которая характеризуется одной или несколькими погрешностями измерения в зависимости от условий измерения (таких как оборудование, способ подготовки образца или применяемый аппарат). В частности, общеизвестно, что значения интенсивности на порошковой рентгеновской дифрактограмме могут колебаться в зависимости от условий измерения и способа подготовки образца. Например, специалисту в области порошковой рентгеновской дифракции будет понятно, что относительные значения интенсивности пиков могут различаться в зависимости от ориентации образца во время теста и от типа и установки применяемого прибора. Специалисту в данной области также будет понятно, что на положение отражений могут влиять точная высота, на которой находится образец в дифрактометре, и калибровка нуля дифрактометра. Плоскостность поверхности образца также может оказывать незначительное влияние. Следовательно, специалисту в данной области будет понятно, что представленные в данном документе данные дифрактограмм не следует понимать как абсолютные, и любая кристаллическая форма, которая предусматривает получение порошковой рентгеновской дифрактограммы, фактически идентичной раскрываемой в данном документе, находится в пределах объема настоящего изобретения (для дополнительной информации см. Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996). В целом, погрешность измерения угла дифракции на порошковой рентгеновской дифрактограмме может составлять примерно плюс или минус 0,1° 2-тета, и такой уровень погрешности измерения следует принять во внимание при рассмотрении данных порошковой рентгеновской дифракции. Кроме того, следует понимать, что интенсивности могут колебаться в зависимости от экспериментальных условий и способа получения образца (например, предпочтительной ориентации). Следующие определения применяли для относительной интенсивности (%): 81-100%, vs (очень сильная); 41-80%, str (сильная); 21-40%, med (средняя); 10-20%, w (слабая) 1-9%, vw (очень слабая).

Применяли следующие сокращения.

CV	Объемы колонки
DCM	Дихлорметан
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
экв.	Эквиваленты
FA	Муравьиная кислота
г	Грамм(-ы)
ч.	Час(-ы)
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
л	Литр(-ы)
LC	Жидкостная хроматография
m-CPBA	3-Хлорпероксибензойная кислота
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин.	Минута(-ы)
мл	Миллилитр(-ы)

нм	Нанометр
к. т.	Комнатная температура
ТВМЕ	Третичный бутилметилловый эфир
TFA	Трифторуксусная кислота
t <sub>R</sub>	Время удерживания
Xantphos	(9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан)
Предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos	См. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (40), pp 14073–14075 для получения соответствующего предварительного катализатора; CAS 1375325-77-1 Палладий, [2'-(амино-кN)[1,1'-бифенил]-2-ил-кC]хлор[[5-(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9Н-ксантен-4-ил]дифенилфосфин-кP]-
Предварительный катализатор 3-го поколения XantPhos	Chem. Sci., 2013,4, 916-920; CAS 1445085-97-1 Палладий, [2'-(амино-кN)[1,1'-бифенил]-2-ил-кC][[5-(дифенилфосфино)-9,9-диметил-9Н-ксантен-4-ил]дифенилфосфин-кP](метансульфонато-кO)-

Применяли следующие условия HPLC для анализа промежуточных соединений и конечных соединений.

Способ с применением FA.

Колонка: Shimadzu shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм.

Подвижная фаза: А: вода/0,1% FA; В: MeCN/0,1% FA.

Градиент: 0,01 мин 10% В, от 0,01 до 1,20 мин от 10 до 95% В, от 1,20 до 2,20 мин 95% В, от 2,20 до 2,3 мин от 95 до 10% В.

Общий поток: 1,0000 мл/мин.

Температура: 40°C.

Способ с применением FA, система 2.

Колонка: Ассисоре С18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм.

Подвижная фаза А: вода/0,1% FA; В: MeCN/0,1% FA.

Градиент: от 10 до 100% В от 0,01 до 2,00 мин, 100% В от 2,00 до 2,70 мин, от 100 до 10% В от 2,70 до 2,80 мин.

Способ с применением TFA.

Название колонки: CORTECS C18, 2,7 мкм, 2,1×50 мм, от Waters corporation.

Подвижная фаза: А: вода/0,05% TFA; В: MeCN/0,05% TFA.

Градиент: 0,01 мин 5% В, от 0,01 до 1,10 мин от 5 до 100% В, от 1,10 до 1,60 мин 100% В, от 1,60 до 1,70 мин от 100 до 5% В.

Общий поток: 0,700 мл/мин.

Температура: 45°C.

Способ с применением TFA, система 2.

Колонка: Shimadzu shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм.

Подвижная фаза: А: вода/0,05% TFA; В: MeCN/0,05% TFA.

Градиент: от 10 до 95% В, от 0,01 до 2,20 мин, 95% В от 2,20 до 3,2 мин 95% В, от 3,2 до 3,3 мин от 95 до 5% В.

Способ с применением основания.

Название колонки: Poroshell HPH-C18, 2,7 мкм 3,0×50 мм, от Agilent.

Подвижная фаза: А: вода/5 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>; В: MeCN.

Градиент: 0,01 мин 10% В, от 0,01 до 1,10 мин от 10 до 95% В, от 1,10 до 1,60 мин 95% В, от 1,60 до 1,70 мин от 95 до 10% В.

Общий поток: 1,200 мл/мин.

Температура: 40°C.

Способ с применением кислоты.

Название колонки: Shimadzu shim-pack XR-ODS, 2,2 мкм, 3,0×50 мм.

Подвижная фаза: А: вода/0,05% TFA; В: MeCN/0,05% TFA.

Градиент: 0,01 мин 10% В, от 0,01 до 1,20 мин от 5 до 95% В, от 1,20 до 2,20 мин 95% В, от 2,20 до 2,30 мин от 95 до 5% В.

Температура: 40°C.

Способ при рН 3.

Название колонки: Acquity HSS C18, 1,8 мкм, 2,1×50 мм, от Waters.

Подвижная фаза: А: вода/10 мМ муравьиная кислота + 1 мМ аммиак; В: 95% MeCN, 5% вода (об./об.) 10 мМ муравьиная кислота + 1 мМ аммиак.

Градиент: 0,01 мин 10% В, от 0,20 до 3,70 мин от 10 до 99% В, от 3,70 до 3,80 мин 99% В, от 3,80 до 3,81 мин от 99 до 10% В.

Общий поток: 1,0 мл/мин.

Температура: 60°C.

Способ при pH 10.

Название колонки: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, от Waters.

Подвижная фаза: А: вода/6,5 мМ гидрокарбонат аммония + 40 мМ аммиак; В: 95% MeCN, 5% (об./об.) вода /6,5 мМ гидрокарбонат аммония + 40 мМ аммиак.

Градиент: 0,01 мин 10% В, от 0,20 до 1,70 мин от 10 до 99% В, от 1,70 до 1,80 мин 99% В, от 1,80 до 1,81 мин от 99 до 10% В.

Общий поток: 1,0 мл/мин.

Температура: 60°C.

Способ при pH 10 (длительный).

Название колонки: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм, от Waters.

Подвижная фаза: А: вода/6,5 мМ гидрокарбонат аммония + 40 мМ аммиак; В: 95% MeCN, 5% (об./об.) вода/6,5 мМ гидрокарбонат аммония + 40 мМ аммиак.

Градиент: 0,01 мин 10% В, от 0,20 до 3,70 мин от 10 до 99% В, от 3,70 до 3,80 мин 99% В, от 3,80 до 3,81 мин от 99 до 10% В.

Общий поток: 1,0 мл/мин.

Температура: 60°C.

Способ SAL.

Название колонки: Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 30×4,6 мм.

Подвижная фаза: А: вода; В: MeCN С 1% TFA в воде.

Градиент (3% С в течение всего времени): 0,00 мин 5% В, от 0,00 до 5,20 мин от 5 до 90% В, от 5,20 до 5,70 мин 90% В, от 5,70 до 5,80 мин от 90 до 5% В.

Общий поток: 2,0 мл/мин.

Температура: 40°C.

#### Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1 (способ А). 5-Бром-7-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

(S)-1-Циклопропилэтанамин (2,428 мл, 22,78 ммоль) добавляли к метил-4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоату (7,8 г, 22,78 ммоль) в MeCN (80 мл). Борную кислоту (1,409 г, 22,78 ммоль) добавляли одной порцией в виде сухого твердого вещества с последующим добавлением карбоната калия (6,30 г, 45,56 ммоль), который добавляли порциями на протяжении 2 мин. Обеспечивали перемешивание смеси при к.т. в течение ночи. Неорганические вещества отфильтровывали и промывали с помощью MeCN. Объединенные фильтраты в MeCN концентрировали с получением 8,3 г коричневого масла. Остаток очищали посредством автоматизированной флэш-хроматографии на колонке Biotage® KP-SIL 340 г с применением градиента от 5 до 30% EtOAc в гептане в 12 CV с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества (2,4 г, 33%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,33-0,51 (m, 3H), 0,57-0,69 (m, 1H), 0,94-1,05 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 3,67-3,81 (m, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 7,5-7,55 (m, 1H), 7,58 (s, 1H).

Следующие промежуточные соединения 2-5 получали с помощью способа А с применением соответствующих аминов.

Промежуточное соединение 2. 5-Бром-7-хлор-2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 4,35 (t, 1H), 4,39 (d, 2H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,52-7,61 (m, 1H).

Промежуточное соединение 3. 5-Бром-2-трет-бутил-7-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (s, 5H), 4,51-4,60 (m, 1H), 7,65-7,82 (m, 1H). Масса/заряд (ES+) [M+H]<sup>+</sup>=303,9, кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,63.

Промежуточное соединение 4. 5-Бром-7-хлор-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он. Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=344; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,15 мин.

Промежуточное соединение 5. 5-Бром-2-[(2S)-бутан-2-ил]-7-хлор-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,62 (p, 2H), 4,20 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,40 (h, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,57 (d, 1H). [M+H]<sup>+</sup> 302/304/306; способ pH10HPLC t<sub>R</sub> 1,26.

Промежуточное соединение 6 (способ В). N-(5-{7-Хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (37,3 г, 114,43 ммоль) добавляли к 5-бром-7-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ону (промежуточному соединению 1, 18 г, 57,21 ммоль), N-(4-метилтиазол-2-

ил)ацетамид-N-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (10,72 г, 68,66 ммоль), тетрафторборат три-трет-бутилфосфонию (3,32 г, 11,44 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,285 г, 5,72 ммоль) в DMF (300 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч и затем охлаждали до к.т. Смесь фильтровали через подушку из целита. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 25% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 0,28-0,57 (m, 3H), 0,62-0,79 (m, 1H), 1,04-1,24 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 2,24 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 3,60-3,73 (m, 1H), 4,54-4,74 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,62 (s, 1H). Масса/заряд (ES+) [M+H]<sup>+</sup>=390; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=2,031 мин.

Следующие промежуточные соединения 7-9 получали с помощью способа В с применением соответствующего предшественника.

Промежуточное соединение 7. N-(5-{7-Хлор-2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,95 (s, 9H), 1,21 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 4,17 (q, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 12,23 (s, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=406,2; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,27 мин.

Промежуточное соединение 8. N-[5-(2-трет-Бутил-7-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,24 (d, 1H), 1,49 (d, 10H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (d, 3H), 4,60 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,23 (s, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=390; FA, система 2, HPLC t<sub>R</sub>=1,091 мин.

Промежуточное соединение 9. N-(5-{7-Хлор-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,48 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,47 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 5,04 (p, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 12,24 (s, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=418; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,18 мин.

Промежуточное соединение 10 (способ С). N-(5-{7-(Бензилсульфанил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-(5-{7-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (промежуточное соединение 6, 20 г, 51,30 ммоль), фенилметантиол (12,74 г, 102,59 ммоль) и натрия 2-метилбутан-2-олат (11,30 г, 102,59 ммоль) в DMF (500 мл) с получением оранжевой суспензии. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 110°C. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 25% EtOAc в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (18,00 г) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=478; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,177 мин.

Следующие промежуточные соединения 11-13 получали с помощью способа С с применением соответствующего предшественника.

Промежуточное соединение 11. N-(5-{7-(Бензилсульфанил)-2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,35 (t, 1H), 4,44 (d, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,44 -7,49 (m, 2H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=494,4; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=2,47 мин.

Промежуточное соединение 12. N-{5-[7-(Бензилсульфанил)-2-трет-бутил-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,73-0,94 (m, 4H), 0,97-1,20 (m, 3H), 1,26 (t, 2H), 1,34 -1,57 (m, 20H), 2,15 (s, 6H), 2,23 (s, 5H), 2,38 (d, 1H), 4,32 (s, 4H), 4,55 (s, 4H), 7,17-7,41 (m, 9H), 7,43-7,53 (m, 4H), 12,18 (d, 2H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=466; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,58 мин.

Промежуточное соединение 13. N-(5-{7-(Бензилсульфанил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,46 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,27-4,5 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,98 (p, 1H), 7,21-7,42 (m, 5H), 7,49 (d, 2H), 12,18 (s, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=506,1; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,35 мин.

Промежуточное соединение 14 (способ D). 6-[2-(Ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид.

Сульфурилхлорид (8,48 г, 62,81 ммоль) добавляли порциями к N-(5-{7-(бензилсульфанил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (промежуточному соединению 10, 10 г, 20,94 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл), MeCN (400 мл) и воде (4,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (500 мл) и последовательно промы-

вали с помощью насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и насыщенного солевого раствора (200 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире и твердое вещество собирали посредством фильтрации. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (8,00 г). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=454$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,54$  мин.

Следующие промежуточные соединения 15-17 получали с помощью способа D с применением соответствующего предшественника.

Промежуточное соединение 15. 6-[2-(Ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид. Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=470,2$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,31$  мин.

Промежуточное соединение 16. 6-[2-(Ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-трет-бутил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид. Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=442,0$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,478$  мин.

Промежуточное соединение 17. 6-[2-(Ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 4,45 (d, 1H), 4,60 (d, 2H), 5,18 (dq, 1H), 7,76-7,9 (m, 1H), 8,24 (d, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=482,0$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,20$  мин.

Промежуточное соединение 18 (способ E). N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

Метанамин (2 M в THF, 22,0 мл, 44,0 ммоль) добавляли по каплям к 6-[2-(ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлориду (промежуточному соединению 14, 2 г, 4,41 ммоль) в DCM (40 мл) при 25°C в течение периода 30 мин в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 30 до 50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,22-0,34 (m, 1H), 0,44 (qdd, 2H), 0,61 (tdd, 1H), 1,17 (dt, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,53 (s, 2H), 3,66 (dq, 1H), 4,75 (s, 2H), 5,67 (s, 1H), 7,59 (q, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 12,31 (s, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=449$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=0,867$  мин.

Следующие промежуточные соединения 19-27 получали с помощью способа E с применением соответствующего сульфонилхлорида и амина.

Промежуточное соединение 19. N-(5-{2-[(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,96 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,22 (q, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,60 (q, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 12,30 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=465,3$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,24$  мин.

Промежуточное соединение 20. N-(5-{2-трет-Бутил-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,54 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,79 (s, 2H), 7,61 (q, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,30 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=437$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=0,86$  мин.

Промежуточное соединение 21.

N-(4-Метил-5-{7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,52 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,62 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,08-5,13 (m, 1H), 7,17 (q, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 12,33 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=477$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,11$  мин.

Промежуточное соединение 22. N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(этилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,23-0,30 (m, 1H), 0,37-0,48 (m, 2H), 0,55-0,65 (m, 1H), 0,94-0,98 (m, 3H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,91 (m, 2H), 3,33 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,11 (br s, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=463$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,57$  мин.

Промежуточное соединение 23. N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-1-оксо-7-(пропан-2-илсульфамойл)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид. Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=535,2$ .

Промежуточное соединение 24. N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(оксетан-3-илсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,15-0,65 (m, 4H), 1,10-1,19 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 1H), 4,33-4,56 (m, 5H), 4,75 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,56-8,59 (m, 1H), 12,29 (s, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=491$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,42$  мин.

Промежуточное соединение 25. N-(5-{7-(Этилсульфамоил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,94 (t, 3H), 1,52 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,88-2,94 (m, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,06-5,16 (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,02 (d, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=491; кислота, HPLC  $t_R$ =1,49 мин.

Промежуточное соединение 26. N-(4-Метил-5-{1-оксо-7-(пропан-2-илсульфамоил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,95 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,54 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,29-3,36 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,85 (d, 1H), 5,08-5,18 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 12,34 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=505,3; FA, HPLC  $t_R$ =1,54 мин.

Промежуточное соединение 27. N-(4-Метил-5-{7-(оксетан-3-илсульфамоил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,55 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 4,35-4,40 (m, 2H), 4,48-4,57 (2H, m), 4,64-4,74 (2H, m), 4,82 (1H, d), 5,07-5,16 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,60 (brs, 1H), 12,34 (brs, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=519,3; FA, HPLC  $t_R$ =1,38 мин.

Промежуточное соединение 28. N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфанил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

Метантиолат натрия (90 мг, 1,28 ммоль) добавляли к взвеси N-(5-{7-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида (промежуточного соединения 6, 250 мг, 0,64 ммоль) в сухом DMF (5 мл). Сосуд закупоривали и помещали в алюминиевый блок при 100°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество метантиолатата натрия (200 мг, 2,85 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли с помощью воды. Образовавшиеся твердые вещества отфильтровывали, промывали с помощью воды и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (142 мг) в виде твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,19-0,25 (m, 1H), 0,33-0,43 (m, 2H), 0,53-0,6 (m, 1H), 1,06-1,14 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,47-3,57 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 12,19 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=402,2, TFA, система 2, HPLC  $t_R$ =1,08 мин.

Промежуточное соединение 29. N-(4-Метил-5-{7-(метилсульфанил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

Получали из промежуточного соединения 9 с применением способа для промежуточного соединения 28. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+Na]<sup>+</sup>=430; кислота, HPLC  $t_R$ =1,43 мин.

Промежуточное соединение 30. N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

Добавляли m-CPBA (3,33 г, 19,30 ммоль) к N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфанил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (промежуточному соединению 28, 3,1 г, 7,72 ммоль) в DCM (120 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях. Колонка: X Bridge RP 18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, 10 ммоль NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 25% В до 75% В за 8 мин; выявление при 254 нм с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,24-0,30 (m, 1H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,57-0,62 (m, 1H), 1,11-1,20 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,70 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 12,30 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=434,1; TFA, система 2, HPLC  $t_R$ =1,340 мин.

Промежуточное соединение 31. N-(4-Метил-5-{7-(метилсульфонил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

Получали из промежуточного соединения 29 в соответствии со способом, применяемым для промежуточного соединения 30.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,52 (3H, d), 2,18 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,61 (1H, d), 4,81 (1H, d), 5,06-5,16 (1H, m), 8,04 (1H, d), 8,09 (1H, d), 12,34 (1H, s). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=462; кислота, HPLC  $t_R$ =1,36 мин.

Промежуточное соединение 32. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

3 M HCl (19 мл) добавляли к N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (промежуточному соединению 18) (2,6 г) в этаноле (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в DCM (50 мл). Реакционную смесь регулировали до pH 8 с помощью насыщенного NaHCO<sub>3</sub>. Фазы разделяли и органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с

получением неочищенного продукта (1,90 г) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,34 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,73-3,56 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,31 (d, 3H), 1,24-1,03 (m, 1H), 0,62-0,58 (m, 1H), 0,47-0,39 (m, 2H), 0,31-0,27 (m, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=407; кислота, HPLC  $t_R$ =0,90 мин.

Следующие промежуточные соединения 33-40 получали в соответствии со способом, применяемым для промежуточного соединения 32, исходя из соответствующего ацетамида.

Промежуточное соединение 33. 5-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,23-0,29 (m, 1H), 0,37-0,47 (m, 2H), 0,56-0,62 (m, 1H), 1,09-1,17 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,86-7,89 (m, 2H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=392; TFA, система 2, HPLC  $t_R$ =1,12 мин.

Промежуточное соединение 34. 5-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,51 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,04-4,57 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 5,03-5,13 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,90-7,92 (m, 2H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=420; кислота, HPLC  $t_R$ =0,68 мин.

Промежуточное соединение 35. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-этил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,24-0,30 (m, 1H), 0,36-0,47 (m, 2H), 0,55-0,62 (m, 1H), 0,83-0,87 (m, 1H), 1,05-1,39 (m, 6H), 2,3 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 7,34 (s, 2H), 7,60 (q, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,82 (d, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=421; кислота, HPLC  $t_R$ =0,78 мин.

Промежуточное соединение 36. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,21-0,27 (m, 1H), 0,36-0,45 (m, 2H), 0,56-0,62 (m, 1H), 0,96 (d, 3H), 0,99 (d, 3H), 1,08-1,18 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,81 (m, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=435; основание, HPLC  $t_R$ =1,30 мин.

Промежуточное соединение 37. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метил-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,52 (d, 3H), 1,87 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 4,25 (d, 2H), 4,59 (d, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,77 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,34 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=435,05; TFA, HPLC  $t_R$ =1,16 мин.

Промежуточное соединение 38. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-N-этил-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,78-0,87 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 1,50 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,83-2,93 (m, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,78 (d, 1H), 5,04-5,14 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (d, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=449; кислота, HPLC  $t_R$ =0,74 мин.

Промежуточное соединение 39. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,93 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,51 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,28 (h, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,05-5,15 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (d, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=463,3; TFA, HPLC  $t_R$ =0,77 мин.

Промежуточное соединение 40. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=423,2; pH 3, HPLC  $t_R$ =1,19 мин.

Промежуточное соединение 41. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

LiOH (98 мг, 4,08 ммоль) в воде (0,2 мл) добавляли к N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(оксетан-3-илсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (промежуточному соединению 24, 200 мг, 0,41 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 20 ч.

Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и последовательно промывали с помощью воды (25 мл×2) и насыщенного солевого раствора (25 мл×2). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,26-0,30 (m, 1H), 0,39-0,46 (m, 2H), 0,58-0,63 (m, 1H), 1,13-1,17 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 3,41-3,47 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,32-4,39 (m, 2H), 4,53 (q, 2H), 4,71 (s, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,60 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=449,3; TFA, HPLC  $t_R$ =0,91 мин.

Следующие промежуточные соединения 42-43 получали в соответствии со способом, применяемым для промежуточного соединения 41, исходя из соответствующего ацетамида.

Промежуточное соединение 42. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-трет-бутил-N-метил-3-оксо-

2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Применяли в виде неочищенного вещества без очистки на следующей стадии.

Промежуточное соединение 43. 6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=476,9$ ;  $NH_4HCO_3$ , HPLC  $t_R=0,79$  мин.

Промежуточное соединение 44. Бензил(2R)-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Бензилхлормормиат (408 мг, 2,39 ммоль) добавляли к (R)-5-метилпиперазин-2-она гидрохлориду (300 мг, 1,99 ммоль) и карбонату натрия (633 мг, 5,98 ммоль) в EtOAc:вода 1:1 (8 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды (10 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×5 мл) и промывали с помощью насыщенного солевого раствора (2×10 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 2% DCM в MeOH. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (410 мг) в виде бесцветного масла.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,19 (d, 3H), 2,98-3,03 (m, 1H), 3,38-3,48 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,97-4,10 (m, 1H), 4,26-4,28 (m, 1H), 5,11 (d, 2H), 7,27-7,47 (m, 5H), 8,0.08 (br s, 1H).

Следующие промежуточные соединения 45-49 получали аналогично промежуточному соединению 44 с применением соответствующих коммерчески доступных аминов.

Промежуточное соединение 45. Бензил-2,2-диметил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,36 (s, 6H), 3,13 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 4H), 8,21 (t, 1H).

Промежуточное соединение 46. Бензил(2S)-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,15 (t, 3H), 2,99 (ddd, 1H), 3,30-3,47 (m, 2H), 3,96-4,09 (m, 1H), 4,18-4,34 (m, 1H), 5,10 (d, 2H), 7,26-7,44 (m, 5H), 7,9.07 (m, 1H).

Промежуточное соединение 47. Бензил(3R)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,17-8,09 (m, 1H), 7,45-7,26 (m, 5H), 5,11 (d, 2H), 4,05-3,80 (m, 2H), 3,74 (dd, 1H), 3,56-3,43 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 1H), 1,07 (d, 3H).

Промежуточное соединение 48. Бензил(3S)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,06 (d, 3H), 3,00-3,20 (m, 1H), 3,43-3,56 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,80-4,05 (m, 2H), 5,11 (d, 2H), 7,27-7,45 (m, 5H), 8,13 (s, 1H).

Промежуточное соединение 49. Бензил-2,2-диметил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,36 (s, 6H), 3,13 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 7,31-7,40 (m, 5H), 8,21 (t, 1H).

Промежуточное соединение 50. 4-(6-Бромпиридин-2-ил)морфолин-3-он.

Xantphos (1,145 г, 1,98 ммоль) добавляли к 2,6-дибромпиридину (3,51 г, 14,84 ммоль), морфолин-3-ону (1 г, 9,89 ммоль), PdOAc<sub>2</sub> (0,111 г, 0,49 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,45 г, 19,78 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, выпаривали до сухого состояния и повторно растворяли в DCM (75 мл) и последовательно промывали с помощью воды (50 мл×2) и насыщенного солевого раствора (50 мл×2). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 5% петролейного эфира в EtOAc и чистый DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г, 47%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,88-4,05 (4H, m), 4,28 (2H, s), 7,49 (1H, dd), 7,80 (1H, t), 8,10 (1H, dd).

Следующие промежуточные соединения 51-72 получали аналогично промежуточному соединению 50 с применением соответствующего амида, лактама, карбамата или мочевины.

Промежуточное соединение 51. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-3-метилимидазолидин-2-он. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=356,358$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,43$  мин.

Промежуточное соединение 52. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-4-метилпиперазин-2-он.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,29 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 1H).

Промежуточное соединение 53. Бензил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=390$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,56$  мин.

Промежуточное соединение 54. Бензил(2R)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=404,406$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,22$  мин.

Промежуточное соединение 55. Бензил(2S)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-3-оксопиперазин-1-карбоксилат. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=404,406$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,19$  мин.

Промежуточное соединение 56. Бензил(2R)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Исходный материал, представляющий собой лактам: промежуточное соединение 44. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=404,406$ ; кислота, HPLC  $t_R=0,99$  мин.

Промежуточное соединение 57. Бензил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-диметил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Исходный материал, представляющий собой лактам: промежуточное соединение 49.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,41 (s, 6H), 4,11 (s, 2H), 4,31 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,47 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,04 (d, 1H).

Промежуточное соединение 58. Бензил(3R)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Исходный материал, представляющий собой лактам: промежуточное соединение 47. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=404,406$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=0,96$  мин.

Промежуточное соединение 59. Бензил(3S)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Исходный материал, представляющий собой лактам: промежуточное соединение 48.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,17 (d, 3H), 3,50-3,54 (m, 1H), 3,91-4,18 (m, 2H), 4,43 (t, 1H), 4,66 (d, 1H), 5,16 (d, 2H), 7,21-7,61 (m, 6H), 7,74-7,98 (m, 2H).

Промежуточное соединение 60. (8aS)-2-(6-Бромпиридин-2-ил)гексагидропирроло[1,2-a]пиперазин-1,4-дион.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,86-1,97 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 3,43-3,47 (m, 2H), 4,49-4,63 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,97 (dd, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=310,1$ ; FA, HPLC  $t_{\text{R}}=1,21$  мин.

Промежуточное соединение 61. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)-4-(2-([трет-бутил(диметил)силил]окси)этил)пиперазин-2-он.

Исходный материал, представляющий собой лактам: J. Med. Chem., 2015, 58, 9179.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,10 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,95-3,03 (m, 2H), 3,46-3,52 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,03-4,09 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 8,09 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 62. Бензил(2S)-4-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метил-5-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Исходный материал, представляющий собой лактам: промежуточное соединение 46. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=404,406$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,22$  мин.

Промежуточное соединение 63. Бензил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-2,2-диметил-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

Исходный материал, представляющий собой лактам: промежуточное соединение 45.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,68 (s, 6H), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,49 (dd, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,94 (dd, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=420,0$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=1,77$  мин.

Промежуточное соединение 64. трет-Бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,39 (s, 9H), 1,72-1,85 (m, 2H), 3,52-3,62 (m, 2H), 4,10-4,20 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,77 (t, 1H).

Промежуточное соединение 65. трет-Бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-5-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,36 (d, 9H), 2,85-2,90 (dd, 2H), 3,57-3,68 (m, 4H), 4,09-4,13 (m, 2H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,75-7,79 (m, 2H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=370/372$ ; основание, HPLC  $t_{\text{R}}=1,08$  мин.

Промежуточное соединение 66. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,12 (p, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,01-4,14 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,45-7,59 (m, 1H), 8,35 (d, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=241/243$ ; TFA, система 2, HPLC  $t_{\text{R}}=1,51$  мин.

Промежуточное соединение 67. (5S)-1-(6-Бромпиридин-2-ил)-5-([трет-бутил(диметил)силил]окси)метилпирролидин-2-он.

Исходный материал, представляющий собой лактам: Angewandte Chemie - Int. Ed., 2006, 45, 1463.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -0,18 (s, 3H), -0,07 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,94-2,04 (m, 1H), 2,05-2,31 (m, 1H), 2,31-2,50 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 1H), 3,65-3,81 (m, 1H), 3,90-3,95 (dd, 1H), 4,52-4,70 m, (m, 1H), 7,37-7,46 (m, 1H), 7,68-7,81 (m, 1H), 8,22-8,33 (m, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=385,387$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,28$  мин.

Промежуточное соединение 68. (5R)-1-(6-Бромпиридин-2-ил)-5-([трет-бутил(диметил)силил]окси)метилпирролидин-2-он.

Исходный материал, представляющий собой лактам: Helv. Chim. Acta, 1990, 73, 122.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -0,17 (s, 3H), -0,05 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,96-2,02 (m, 1H), 2,19-2,24 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,93 (dd, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 8,28 (d, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=385,1$ ; FA, HPLC  $t_{\text{R}}=1,48$  мин.

Промежуточное соединение 69. (4R)-1-(6-Бромпиридин-2-ил)-4-([трет-бутил(диметил)силил]окси)пирролидин-2-он.

Исходный материал, представляющий собой лактам: Tetrahedron, 2000, 56, 7705.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,10 (s, 6H), 0,86 (s, 9H), 2,39 (d, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 4,11

(dd, 1H), 4,55-4,61 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 8,30 (d, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=373,1$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,91$  мин.

Промежуточное соединение 70. (3S)-1-(6-Бромпиридин-2-ил)-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пирролидин-2-он.

Исходный материал, представляющий собой лактам: Org. Lett., 2005, 7, 553.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,14 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,88 (dq, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,53 (s, 1H), 3,66 (td, 1H), 3,97 (ddd, 1H), 4,63 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 8,30 (ddd, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=373,0$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,94$  мин.

Промежуточное соединение 71. (3R)-1-(6-Бромпиридин-2-ил)-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}пирролидин-2-он.

Исходный материал, представляющий собой лактам: WO 2014008285A1.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,14 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 4,62 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H), 8,30 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 72. 6-(6-Бромпиридин-2-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,07 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Альтернативное получение промежуточного соединения 66. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-он.

1) 4-Бром-N-(6-бромпиридин-2-ил)бутанамид.

6-Бромпиридин-2-амин (5,09 г, 29,42 ммоль) и 4-бромбутаноилхлорид (6,55 г, 35,30 ммоль) добавляли к MeCN (50 мл) при 0°C в 250 мл флакон. Затем к смеси по каплям добавляли пиридин (3,56 мл, 44,13 ммоль). Обеспечивали достижение реакционной смесью к.т. и перемешивали в течение 2 ч. С помощью LCMS показано образование продукта. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. MeCN концентрировали и затем смесь разбавляли с помощью 200 мл EtOAc, промывали дважды с помощью 2x100 мл 0,4 М HCl и один раз с помощью солевого раствора. Органическую фазу высушивали с помощью фазового разделителя и затем концентрировали с получением неочищенного соединения в виде желтого масла (9,35 г). Применяли в дальнейших реакциях без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,27 (p, 2H), 2,59 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,14 (d, 1H).

2) 1-(6-Бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-он.

4-Бром-N-(6-бромпиридин-2-ил)бутанамид (9,43 г, 29,29 ммоль) и карбонат цезия (10,73 г, 32,95 ммоль) разбавляли в DMF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли в 200 мл EtOAc, промывали дважды с помощью 150 мл воды, один раз с помощью 100 мл 0,2 М HCl и затем органическую фазу высушивали с помощью фазового разделителя и концентрировали до сухого состояния.

Остаток очищали посредством автоматизированной флэш-хроматографии на колонке Biotage® KP-SIL 340 г. В качестве подвижной фазы применяли градиент от 0 до 75% EtOAc в гептане в 15 CV. Собирали продукт с применением длины волны 254 нм; (5,22 г) получали в виде желтого стеклообразного твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,05 (m, 2H), 2,59 (dd, 2H), 3,93 (dd, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=243,0$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,51$  мин.

Следующие промежуточные соединения 73-77 получали аналогично альтернативному получению промежуточного соединения 66 с применением соответствующего коммерческого  $\omega$ -галогенацилгалогенида или  $\omega$ -галогенизоцианата (промежуточное соединение 75).

Промежуточное соединение 73. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)пиперидин-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,77-1,91 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 2H), 3,79-3,83 (m, 2H - partially obscured by H<sub>2</sub>O), 7,44 (dd, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=254$ ; FA, HPLC  $t_R=1,37$  мин.

Промежуточное соединение 74. 3-(6-Бромпиридин-2-ил)-1,3-оксазинан-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,12 (p, 2H), 3,88 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,88 (dd, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=257,1$ ; FA, HPLC  $t_R=1,30$  мин.

Промежуточное соединение 75. 1-(6-Бромпиридин-2-ил)имидазолидин-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,39 (t, 2H), 3,94 (t, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,17 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 76. 3-(6-Бромпиридин-2-ил)-1,3-оксазолидин-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,29 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 8,20 (d, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=243,245$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,40$  мин.

Промежуточное соединение 77. 2-Бром-6-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиридин.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,52 (p, 2H), 3,42 (t, 2H), 4,05 (t, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,48 (t, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=277/279$ ; способ pH 10 (long) 1,23 мин.

Промежуточное соединение 78. N-(6-Бромпиридин-2-ил)-2-метокси-N-метилацетамид.

2-Метоксиацетилхлорид (128 мг, 1,18 ммоль) добавляли к Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (697 мг, 2,14 ммоль) и 6-бром-N-метилпиридин-2-амину (200 мг, 1,07 ммоль) в MeCN (50 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc (50 мл) и последовательно промывали с помощью 0,1 М HCl (50 мл×2), насыщенного солевого раствора (50 мл×2). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке продукта (200 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,80 (t, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (s, 3H).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 169,7, 154,59, 141,17, 138,48, 124,94, 117,93, 71,07, 58,25, 33,86.

Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=261,1; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=0,68 мин.

Следующие промежуточные соединения 79-80 получали в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 78, с применением соответствующего амина и хлорангидрида.

Промежуточное соединение 79. N-(6-Бромпиридин-2-ил)-N-этил-2-метоксиацетамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,08 (t, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,80 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,83 (t, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=275,1; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=0,72 мин.

Промежуточное соединение 80. (2S)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-2-метокси-N-метилпропанамид.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (d, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 4,25 (q, 1H), 7,31 -7,46 (m, 2H), 7,63 (t, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=272,8; основание, HPLC t<sub>R</sub>=0,69 мин.

Промежуточное соединение 81. (2R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-2-метоксипропанамид.

(R)-2-Метоксипропаноилхлорид (531 мг, 4,33 ммоль) добавляли к пиридину (0,467 мл, 5,78 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амину (500 мг, 2,89 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью воды (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл), органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением бесцветного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% петролейного эфира в EtOAc. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке продукта (600 мг, 80%) в виде бесцветного масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (d, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,89 (q, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 9,00 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=258,9; основание, HPLC t<sub>R</sub>=0,80 мин.

Промежуточное соединение 82. N-(6-Бромпиридин-2-ил)-2-этоксиацетамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 81.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,55 (q, 2H), 1,16 (t, 3H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=259,1; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=0,96 мин.

Промежуточное соединение 83. (2R)-N-(6-Бромпиридин-2-ил)-2-метокси-N-метилпропанамид.

NaN (93 мг, 3,86 ммоль) добавляли к (2R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-метоксипропанамиду (промежуточному соединению 81, 500 мг, 1,93 ммоль) в THF (20 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли йодметан (411 мг, 2,89 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

Смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат разбавляли с помощью EtOAc (30 мл), промывали с помощью солевого раствора (20 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением желтого остатка.

Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке продукта (280 мг, 53%) в виде бесцветной смолы.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,23 (d, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 4,16 (q, 1H), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,85 (t, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=275,2; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,28 мин.

Промежуточное соединение 84. N-(6-Бромпиридин-2-ил)-2-этокси-N-метилацетамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 83. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=273,1; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,33 мин.

Промежуточное соединение 85. 5-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфанил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

5-Бром-7-хлор-2- [(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 1, 5,08 г, 16,15 ммоль), метантиолат натрия (3,38 г, 48,22 ммоль) и 1,4-диоксан (60 мл) помещали в 100-мл колбу, продуваемую в инертной атмосфере, и нагревали при 120°C в течение 5,5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через целит, который промывали с помощью EtOAc. Органический раствор промывали дважды с помощью воды и затем с помощью солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. К твердому веществу добавляли диэтиловый эфир и смесь перемешивали. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации с отсасыванием. Твердое вещество промывали три раза с помощью диэтилового эфира и высушивали на

воздухе с получением указанного в заголовке продукта (4,95 г) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,18-0,23 (m, 1H), 0,31-0,43 (m, 2H), 0,51-0,59 (m, 1H), 1,03-1,12 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

Промежуточное соединение 86. 5-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

Добавляли m-CPBA (4,62 г, 26,79 ммоль) к 5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ону (промежуточному соединению 85, 3,8 г) в DCM (50 мл) в атмосфере азота, а полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и последовательно промывали с помощью насыщенного  $\text{NaHCO}_3$  (2×150 мл) и насыщенного солевого раствора (150 мл). Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 5% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (3,10 г) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  0,36-0,42 (m, 1H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,49-0,55 (m, 1H), 0,66-0,74 (m, 1H), 1,04-1,12 (m, 1H), 1,39 (d, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,74-3,80 (m, 1H), 4,48-4,65 (m, 2H), 7,94-7,98 (m, 1H), 8,32 (d, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=360,1$ , кислота, HPLC  $t_R=0,81$  мин.

Промежуточное соединение 87. 7-(Бензилсульфонил)-5-бром-2-[(2S)-бутан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

Получали из промежуточного соединения 5 в соответствии со способом C. Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=390,3/392,3$ ; pH 3 HPLC  $t_R$  2,67 мин.

Промежуточное соединение 88. 6-Бром-2-[(2S)-бутан-2-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид.

Получали из промежуточного соединения 87 в соответствии со способом D. Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=366/368$ ; pH 3 HPLC  $t_R$  2,11 мин.

Промежуточное соединение 89. 6-Бром-2-[(2S)-бутан-2-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали из промежуточного соединения 88 с применением способа E.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,90 (t, 3H), 1,29 (d, 3H), 1,65 (pent, 2H), 2,63 (d, 3H), 4,33 (d, 1H), 4,31-4,41 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,19 (d, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=366/368$ ; способ при pH 10 (длительный), HPLC  $t_R$  1,93 мин.

Промежуточное соединение 90. 4-{6-[(4-Метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}морфолин-3-он.

4-Метилтиазол-2-амин (200 мг, 1,75 ммоль), 4-(6-бромпиридин-2-ил)морфолин-3-он (промежуточное соединение 50, 450 мг, 1,75 ммоль), 4-(6-бромпиридин-2-ил)морфолин-3-он (450 мг, 1,75 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин) (81 мг, 0,14 ммоль) и карбонат цезия (685 мг, 2,10 ммоль) в толуоле (15 мл) и DMF (1 мл) нагревали в микроволновой печи при 115°C в течение 1 ч. Холодную реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали с помощью воды, фильтровали и выпаривали с получением коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и применяли элюирование от 20 до 100% EtOAc в гептане с получением указанного в заголовке соединения (407 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,36 (s, 3H), 4,06-4,11 (m, 2H), 4,2-4,27 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,75 (d, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=291$ ; pH 10, HPLC  $t_R$  0,87 мин.

Промежуточное соединение 91. 3-{6-[(4-Метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-1,3-оксазинан-2-он.

Данное соединение получали в соответствии с тем же способом, что и для промежуточного соединения 90, но с применением промежуточного соединения 74.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,26 (p, 2H), 2,34 (s, 3H), 4,20 (t, 2H), 4,39-4,5 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 (t, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[\text{M}+\text{H}]^+=291$ ; pH 10, HPLC  $t_R$  0,86 мин.

Промежуточное соединение 92. Бензил-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-3-оксопиперазин-1-карбоксилат.

6-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид (промежуточное соединение 32, 150 мг, 0,37 ммоль), бензил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 53, 288 мг, 0,74 ммоль), Xantphos (64,1 мг, 0,11 ммоль), предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (65,6 мг, 0,07 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (117 мг, 1,11 ммоль) смешивали в DMF (5 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали до 130°C в течение 2,5 ч в реакторе для микроволновой обработки и охлаждали до к.т. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 3% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (160 мг) в виде бледно-желтого твердого



Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 63. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 744$ ; TFA, HPLC  $t_R = 0,38$  мин.

Промежуточное соединение 104. трет-Бутил-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}амино]пиридин-2-ил}-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 64. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 696$ ; кислота, HPLC  $t_R = 1,18$  мин.

Промежуточное соединение 105. трет-Бутил-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}амино]пиридин-2-ил}-5-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилат.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 65. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 696$ ; кислота, HPLC  $t_R = 1,58$  мин.

Промежуточное соединение 106. 6-[2-({6-[4-(2-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}этил)-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 61.

Промежуточное соединение 107. 6-[2-({6-[3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 71. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 697,6$ ; кислота, HPLC  $t_R = 1,37$  мин.

Промежуточное соединение 108. 6-[2-({6-[3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 70.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,14 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,28-0,31 (m, 1H), 0,41-0,48 (m, 2H), 0,59-0,64 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 1,17-1,20 (m, 2H), 1,33 (d, 3H), 1,92-1,97 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,88-7,98 (m, 3H), 11,62 (s, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 697,3$ ; TFA, HPLC  $t_R = 1,47$  мин.

Промежуточное соединение 109. 6-[2-({6-[4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 69.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  0,04 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,26-0,31 (m, 1H), 0,42-0,45 (m, 2H), 0,60-0,65 (m, 1H), 0,74 (s, 9H), 1,16-1,18 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,39 (dd, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,59-4,63 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,94 (m, 3H), 11,61 (s, 1H); (1H перекрыты). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 697,35$ ; TFA, HPLC  $t_R = 1,28$  мин.

Промежуточное соединение 110. 6-[2-({6-[2-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 67. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 711,35$ ; TFA, HPLC  $t_R = 1,31$  мин.

Промежуточное соединение 111. 6-[2-({6-[2-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 32 и 68. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+ = 711,35$ ; TFA, HPLC  $t_R = 1,31$  мин.

Промежуточное соединение 112. 6-[2-({6-[3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с

применением промежуточных соединений 39 и 68.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,15 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,97 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,55 (d, 3H), 1,93-1,98 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,30 (t, 1H), 4,63 - 4,68 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 5,13 (p, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,63 (s, 1H); (2H перекрыты). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=753,5; FA, HPLC t<sub>R</sub>=2,03 мин.

Промежуточное соединение 113 трет-Бутил-3-(6-бромпиридин-2-ил)-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилат.

Раствор ди-трет-бутилдикарбоната (748 мл) медленно добавляли к N,N-диметилпиридин-4-амину (757 мг) и 1-(6-бромпиридин-2-ил)имидазолидин-2-ону (промежуточному соединению 75, 750 мг) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 ч.

Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (25 мл). Водный слой разделяли и повторно экстрагировали с помощью DCM (25 мл). Органические слои объединяли, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 10% EtOAc в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,49 (s, 9H), 3,77-3,81 (m, 2H), 3,87-3,91 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 8,17 (d, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=342,0; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=1,41 мин.

Промежуточное соединение 114. трет-Бутил-3-{6-[(4-метил-5-{7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-оксоимидазолидин-1-карбоксилат.

Получали с помощью того же общего способа, что описан для промежуточного соединения 92, с применением промежуточных соединений 37 и 113.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,50 (s, 9H), 1,54 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,54 (d, 3H), 3,86 (dd, 2H), 4,21 (dd, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,12 (p, 1H), 6,74-6,76 (m, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,72-7,73 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,60 (s, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=696,4; FA, HPLC t<sub>R</sub>=1,42 мин.

Промежуточное соединение 115 1-(6-((4-Метилтиазол-2-ил)амино)пиридин-2-ил)пирролидин-2-он.

Данное соединение получали в соответствии с тем же способом, что и для промежуточного соединения 90, но с применением промежуточного соединения 66.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,02-2,13 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 11,18 (s, 1H). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=275; pH 3, HPLC t<sub>R</sub>=1,23 мин.

Промежуточное соединение 116. 2,4-Дихлор-6-[[[(1S)-1-циклопропилэтил]амино]метил]фенол.

3,5-Дихлор-2-гидроксibenзальдегид (16,10 г) растворяли в метаноле (322 мл).

Добавляли (S)-1-циклопропилэтиламин (9,62 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1ч, а затем смесь охлаждали до 0°C. Через 15 мин добавляли порциями борогидрид натрия (1,276 г) в течение 10 мин. После завершения добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до температуры окружающей среды. Добавляли воду (644 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч и затем твердое вещество собирали и промывали с помощью дополнительного количества воды с получением указанного в заголовке соединения (20,02 г) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=260/262; CAL, HPLC t<sub>R</sub>=2,91 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27°C) 0,06-0,15 (1H, m), 0,21-0,32 (1H, m), 0,46-0,63 (2H, m), 0,69-0,82 (1H, m), 1,23 (3H, d), 1,89 2,13 (1H, m), 3,95 4,15 (2H, m), 6,87 (1H, dd), 7,23 (1H, d).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27°C) 153,0, 128,0, 125,9, 124,9, 122,8, 121,4, 57,9, 49,5, 19,8, 16,8, 4,5, 1,7.

Промежуточное соединение 117. Соль трифторсульфоновой кислоты [2,4-дихлор-6-[[[(1S)-1-циклопропилэтил]амино]метил]фенил]трифторметансульфоната.

2,4-Дихлор-6-[[[(1S)-1-циклопропилэтил]амино]метил]фенол (промежуточное соединение 116, 2,54 г) растворяли в дихлорметане (51 мл). Добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (1,73 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 75 мин. Добавляли гептан (50 мл) и полученное твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (4,54 г) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=392/394; CAL, HPLC t<sub>R</sub>=5,03 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 0,27-0,37 (1H, m), 0,49-0,57 (1H, m), 0,66 (2H, dddd), 0,91-1,04 (1H, m), 1,35 (3H, d), 2,77 (1H, s), 4,25-4,53 (2H, m), 7,95 (1H, d), 8,16 (1H, d), 8,91 (2H, s).

<sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) -77,78, -71,97.

<sup>13</sup>C ЯМР (101 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 141,7, 134,5, 132,2, 131,3, 130,4, 128,6, 123,2, 120,0, 116,8, 113,6, 60,0, 42,5, 17,7, 13,6, 6,0, 2,5.

Промежуточное соединение 118. 5,7-Дихлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

Соль трифторсульфоновой кислоты [2,4-дихлор-6-[[[(1S)-1-циклопропилэтил]амино]метил]фенил]трифторметансульфоната (промежуточное соединение 117, 9,00 г) и 1,3-бис-(дифенилфосфино)пропан (377 мг), палладия(II) ацетат (184 мг) растворяли в MeCN (72 мл). Добавляли триэтиламин (7,52 мл). Сосуды помещали в атмосферу монооксида углерода (2 бар) и смеси нагревали до

45°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси и выпаривали растворитель. Добавляли ТВМЕ (41 мл) и промывали раствор с помощью воды (36 мл, 3×18 мл). Добавляли этанол (18 мл) и отгоняли растворитель с получением приблизительно 20 мл общего объема. Добавляли этанол (45 мл) и отгоняли растворитель с получением общего объема 32 мл. Добавляли этанол (13 мл), затем воду (68 мл) в течение 10 минут. Смесь перемешивали в течение дополнительных 10 мин, а затем осажденное твердое вещество собирали и дважды промывали с помощью воды с получением указанного в заголовке соединения (3,57 г) в виде желтого твердого вещества. Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=270/272; CAL, HPLC t<sub>R</sub>=3,58 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 0,19-0,28 (1H, m), 0,33-0,45 (2H, m), 0,49-0,64 (1H, m), 1,04-1,17 (1H, m), 1,27 (3H, d), 3,55 (1H, dq), 4,53 (2H, s), 7,64 (1H, d), 7,69-7,72 (1H, m).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 163,5, 146,3, 136,4, 130,3, 128,9, 127,4, 122,9, 51,8, 45,0, 18,0, 15,5, 3,9, 3,4.

Промежуточное соединение 119. 5-Хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфанил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

5,7-Дихлор-2- [(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 118, 0,65 г) растворяли в диоксане (6,5 мл) и тщательно дегазировали. Добавляли тиометоксид натрия (0,19 г) и колбу снова дегазировали. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 7 ч и затем обеспечивали его охлаждение. Добавляли воду (13 мл) и полученную суспензию охлаждали на льду в течение 1 ч и затем фильтровали. Собранное твердое вещество высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,66 г). Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=282/284; CAL, HPLC t<sub>R</sub>=3,75 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 0,15-0,27 (1H, m), 0,31 0,45 (2H, m), 0,5-0,6 (1H, m), 1,02-1,15 (1H, m), 1,25 (3H, d), 2,46 (3H, s), 3,45-3,55 (1H, m), 4,50 (2H, s), 7,20 (1H, d), 7,38 7,41 (1H, m).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 165,7, 144,8, 140,0, 136,6, 126,6, 121,8, 118,7, 51,5, 45,4, 18,0, 15,6, 13,1, 3,8, 3,3.

Альтернативное получение промежуточного соединения 119.

Следовали тому же общему способу, что применяли для промежуточного соединения 119 выше, но исходя из 5-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-фторизоиндолин-1-она (105 мг), с получением указанного в заголовке соединения (110 мг) в виде грязно-белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 0,15-0,27 (1H, m), 0,31-0,45 (2H, m), 0,5-0,6 (1H, m), 1,02-1,15 (1H, m), 1,25 (3H, d), 2,46 (3H, s), 3,45-3,55 (1H, m), 4,50 (2H, s), 7,20 (1H, d), 7,38 7,41 (1H, m).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 165,7, 144,8, 140,0, 136,6, 126,6, 121,8, 118,7, 51,5, 45,4, 18,0, 15,6, 13,1, 3,8, 3,3.

Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=282/284; CAL, HPLC t<sub>R</sub>=3,75 мин.

Промежуточное соединение 120. 5-Хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

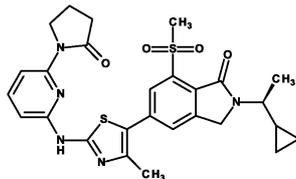
5-Хлор-2- [(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфанил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 119, 0,68 г) растворяли в этаноле (6,8 мл) и воде (0,68 мл) и нагревали до 50°C. Пероксимоносульфат калия (2,2 г) и полученную смесь перемешивали в течение 280 мин и затем обеспечивали охлаждение. Реакционную смесь гасили путем добавления раствора метабисульфата натрия (0,71 г) в воде (7 мл), затем дополнительного количества воды (10 мл). Смесь перемешивали и полученное твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,69 г) в виде белого твердого вещества. Масса/заряд (ES+), [M+H]<sup>+</sup>=314/316; CAL, HPLC t<sub>R</sub>=2,89 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 0,21-0,33 (1H, m), 0,35-0,49 (2H, m), 0,53-0,63 (1H, m), 1,1-1,21 (1H, m), 1,30 (3H, d), 3,51-3,7 (4H, m), 4,67 (2H, s), 7,94 (1H, d), 8,12 (1H, d).

<sup>13</sup>C ЯМР (126 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27°C) 163,1, 147,1, 138,7, 136,0, 128,8, 128,2, 127,1, 52,2, 45,8, 43,0, 17,9, 15,4, 3,84, 3,43.

### Примеры

Пример 1. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



5-(2-Амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 33, 150 мг), 1-(6-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение 66, 102 мг), предварительный катализатор 2-го поколения XantPhos (68,1 мг), Xantphos (66,5 мг) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (122 мг) смешивали в DMF (4 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали до 125°C в течение 1 ч в реакторе для микро-

волновой обработки и охлаждали до к.т. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 4% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и затем с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей воды с уменьшающейся полярностью (содержащих 0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (95 мг) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,33 (m, 1H), 0,40-0,47 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,10-1,22 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,11 (p, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,65 (s, 4H), 4,25 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 11,56 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=552,2; TFA, система 2, HPLC t<sub>R</sub>=1,90 мин.

Чистый твердый остаток (69 мг) суспендировали в смеси этанола и воды (3:1, 1,4 мл) и данную суспензию превращали во взвесь в диапазоне следующих температур: 110°C (4×30 мин с обеспечением охлаждения до температуры окружающей среды в промежутке между каждым разом); 110°C (60 мин), 90°C (60 мин), 80°C (60 мин), а затем оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (64 мг), которое, как было обнаружено с помощью XRPD, было кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 1. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 1 и 2.

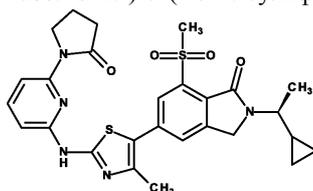
Таблица 1  
Пять характеристических пиков для примера 1, формы В

<b>2-тета</b>	<b>Относительная интенсивность</b>
7,9	vs
12,7	m
13,6	m
17,6	w
22,0	vs

Таблица 2  
Характеристические пики для примера 1, формы В

°2-тета	Относительная интенсивность
6,4	w
7,9	vs
9,3	w
9,8	vw
11,3	w
12,0	vw
12,7	m
13,6	m
15,8	w
16,5	w
17,6	w
18,4	vw
18,9	w
20,5	vw
21,2	w
22,0	vs
22,7	vw
27,1	w
28	w
28,3	w
29,2	w

Пример 1, альтернативный способ. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



В 500-мл круглодонную колбу загружали 5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 86, 8,88 г), 1-(6-((4-метилтиазол-2-ил)амино)пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение 115, 6,73 г), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (0,465 г) и карбонат цезия (17,06 г). Добавляли DMF (95 мл) и реакционную смесь нагревали до 75°C в течение 2 ч 50 мин, затем добавляли дополнительное количество 5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она (228 мг) и смесь нагревали в течение еще 1 ч. Обеспечивали охлаждение смеси в течение 30 мин и добавляли воду (160 мл). Смесь охлаждали до 7-8°C, выдерживали в течение 15 мин и затем твердое вещество собирали, промывали дважды с помощью воды (2×25 мл) и высушивали красноватое твердое вещество на воздухе под вытяжкой в течение 2 ч. Твердое вещество промывали с помощью гептана (100 мл), затем растворяли в 150 мл DCM:MeOH 9:1 и обрабатывали с помощью (SiliaMetS Thiol, загрузка 1,42 ммоль/г, 3 г); суспензию медленно перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли уголь (3,5 г) и продолжали перемешивание в течение ночи.

Смесь фильтровали через слой силикагеля (элюировали с помощью 200 мл DCM:MeOH 9:1) и выпаривали до сухого состояния. Полученное твердое вещество суспендировали в метаноле (120 мл) и суспензию нагревали до 50°C в течение ночи. Твердое вещество собирали и затем суспендировали в метаноле (120 мл) при 50°C в течение ночи. Твердое вещество собирали, промывали с помощью метанола (50

мл) и затем гептана (50 мл), а затем растворяли в метаноле: DCM (1:9, 120 мл). Добавляли метанол (120 мл) и уменьшали объем до приблизительно 120 мл; полученную суспензию перемешивали в течение 24 ч при 50°C. Твердое вещество собирали, промывали с помощью метанола (50 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г) в виде желтого твердого вещества.

С помощью XRPD обнаружили, что продукт в виде твердого вещества был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 2. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 3 и 4.

Таблица 3  
Пять характеристических пиков для примера 1, формы А

<b>°2-тета</b>	<b>Относительная интенсивность</b>
8,4	s
14,5	s
16,9	vs
19,5	m
24,7	s

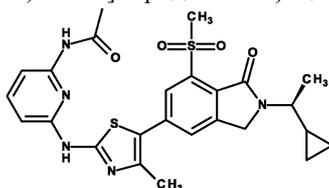
Таблица 4  
Характеристические пики для примера 1, формы А

<b>°2-тета</b>	<b>Относительная интенсивность</b>
7,2	w
8,4	s
8,7	s
11,3	vw
14,5	s
15,0	w
15,1	m
16,9	vs
17,3	m
18,0	w
18,9	m
19,5	m
21,9	m
22,2	s
22,7	s
23,1	w
23,5	w
24,7	s
25,5	w

Пример 1, альтернативное получение 2.

Карбонат цезия (0,56 г), 1-(6-((4-метилтиазол-2-ил)амино)пиридин-2-ил)пирролидин-2-он (промежуточное соединение 115, 0,22 г), 5-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 120, 0,25 г) и Pd-118 (0,015 г) объединяли в DMF (2,5 мл) и смесь тщательно дегазировали. Смесь нагревали до 85°C в течение 140 мин и затем обеспечивали ее охлаждение. Добавляли воду (5 мл) и смесь перемешивали в течение 75 мин перед тем, как осажденное твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

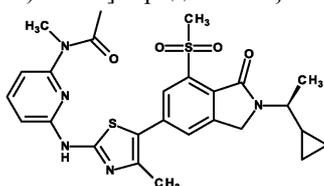
Пример 2. N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}ацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и N-(6-бром-2-пиридил)ацетамида.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,27-0,32 (m, 1H), 0,39-0,49 (m, 2H), 0,56-0,66 (m, 1H), 1,14-1,22 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,58-3,68 (m, 4H), 4,73 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 11,43 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=526,2; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=1,74 мин.

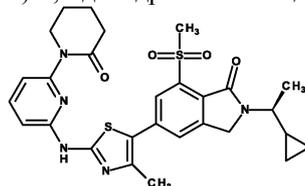
Пример 3. N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-N-метилацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и N-(6-бром-2-пиридил)-N-метилацетамида.

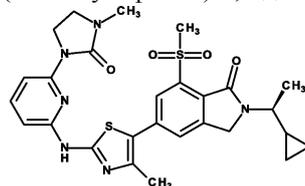
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,26-0,31 (m, 1H), 0,39-0,48 (m, 2H), 0,55-0,66 (m, 1H), 1,13-1,19 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,60-3,67 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 11,70 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=540,3; TFA, система 2, HPLC t<sub>R</sub>=1,79 мин.

Пример 4. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и промежуточного соединения 73. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,24-0,33 (m, 1H), 0,36-0,51 (m, 2H), 0,57-0,63 (m, 1H), 1,15-1,18 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,83-2,00 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,51-2,52 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 4H), 4,06 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 11,62 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=566,2; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,87 мин.

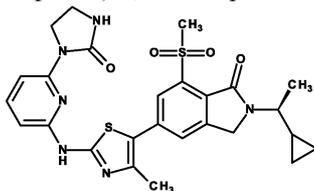
Пример 5. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и промежуточного соединения 51.

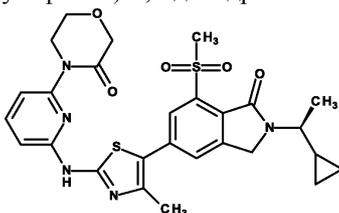
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,30 (m, 1H), 0,38-0,47 (m, 2H), 0,57-0,64 (m, 1H), 1,12-1,20 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 3,59-3,67 (m+s, 4H), 4,20 (t, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 11,45 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>, pH 3)=567 (M+H)<sup>+</sup>, HPLC t<sub>R</sub>=1,99 мин. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=567; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,87 мин.

Пример 6. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-[[6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и промежуточного соединения 75 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,22-0,33 (m, 1H), 0,36-0,50 (m, 2H), 0,55-0,68 (m, 1H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,62 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 11,47 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=553; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,73 мин.

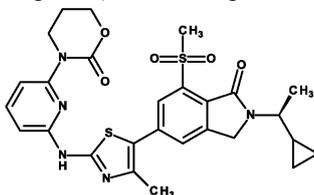
Пример 7. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и промежуточного соединения 50.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,29 (m, 1H), 0,39-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,14-1,18 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,05-4,09 (m, 2H), 4,16-4,19 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 8,05 (s, 2H), 11,66 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=568; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,83 мин.

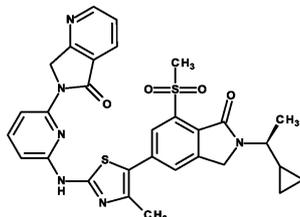
Пример 8. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-[[6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и промежуточного соединения 74.

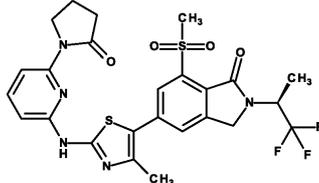
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,27-0,31 (m, 1H), 0,39-0,48 (m, 2H), 0,55-0,68 (m, 1H), 1,13-1,30 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,15-2,26 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,40 (t, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 11,34 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=568; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,78 мин.

Пример 9. 6-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 33 и промежуточного соединения 72. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,28-0,31 (m, 1H), 0,40-0,48 (m, 2H), 0,58-0,64 (m, 1H), 1,16-1,23 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,62-3,66 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,06 (m, 3H), 8,22 (dd, 1H), 8,82 (dd, 1H), 11,65 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=601,2; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=1,97 мин.

Пример 10. 5-(4-Метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-индол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 34 и промежуточного соединения 66.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52 (d, 3H), 2,11 (p, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,25 (t, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 5,07-5,13 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 11,59 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=580,1; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,94 мин.

С помощью XRPD обнаружили, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 3. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 5 и 6.

Таблица 5

Пять характеристических пиков для примера 10

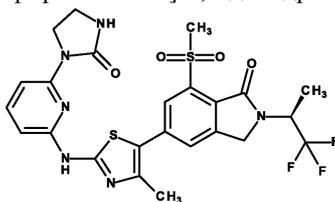
°2-тета	Относительная интенсивность
5,4	vs
9,0	s
10,8	s
16,3	s
18,1	vs

Таблица 6

Характеристические пики для примера 10

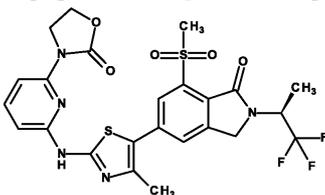
°2-тета	Относительная интенсивность
5,4	vs
9	s
9,5	w
10,8	s
14,1	m
15,4	s
16,1	m
16,3	s
18,1	vs
19,1	m
20,2	m
21,8	s
25,3	s
30,4	s

Пример 11. 5-(4-Метил-2-{{6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 34 и промежуточного соединения 75.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,52 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 5,04-5,15 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 11,50 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 581,1; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}$  = 1,77 мин.

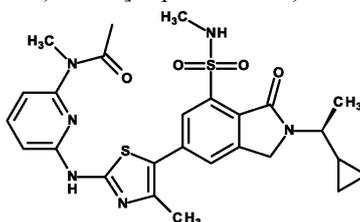
Пример 12. 5-(4-Метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 76.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,39-4,55 (m, 4H), 4,61 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 5,07-5,15 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 11,64 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 582,1; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}$  = 1,95 мин.

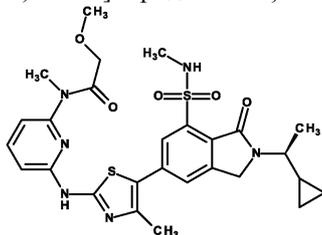
Пример 13. N-{{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}амино]пиридин-2-ил}-N-метилацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и N-(6-бром-2-пиридил)-N-метилацетамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,24-0,34 (m, 1H), 0,41-0,48 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,52 (d, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,71 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 555,2; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}$  = 1,93 мин.

Пример 14. N-{{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-N-метилацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 78.

Исходный продукт (306 мг) суспендировали в ацетонитриле (4 мл) и нагревали при 55°C в течение 66 ч, затем при 50°C в течение 24 ч, затем при 40°C в течение 24 ч и затем при 30°C в течение 24 ч, и, наконец, при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Собирали продукт и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (282 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,27-0,31 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,14-1,19 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,64-3,68 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 11,70 (s, 1H); (3H перекрыты). Мас-

ca/заряд (ES+),  $[M+H]^+=585,5$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,21$  мин.

С помощью XRPD обнаружили, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 4. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 7 и 8.

Таблица 7

Пять характеристических пиков для примера 14

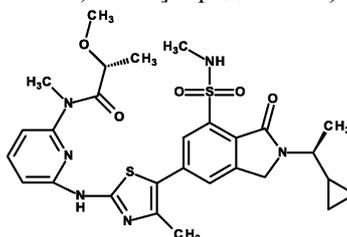
$^{\circ}2\text{-тета}$	Относительная интенсивность
5,0	m
11,8	vs
14,8	m
17,4	m
23,6	s

Таблица 8

Характеристические пики для примера 14

$^{\circ}2\text{-тета}$	Относительная интенсивность
5,0	m
11,8	vs
14,0	w
14,8	m
15,8	w
16,4	m
17,4	m
18,4	w
19,1	w
20,4	m
21,7	m
23,6	s
24,1	m
25,3	w

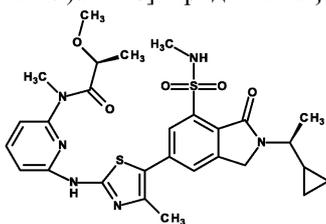
Пример 15. (2R)-N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-N-метилпропанамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 83.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,27-0,31 (m, 1H), 0,43-0,50 (m, 2H), 0,58-0,65 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,17-1,19 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,57-3,74 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,61 (q, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,74 (s, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=599,2$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,72$  мин.

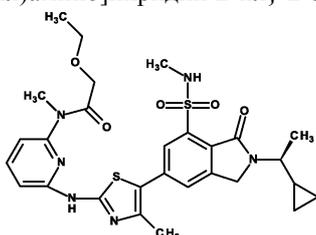
Пример 16. (2S)-N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-N-метилпропанамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 80.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,22-0,36 (m, 1H), 0,40-0,48 (m, 2H), 0,54-0,68 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,57-3,73 (m, 1H), 4,19 (q, 1H), 4,77 (s, 2H), 6,99-7,08 (m, 2H), 7,61 (q, 1H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 11,77 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=599,2; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,96 мин.

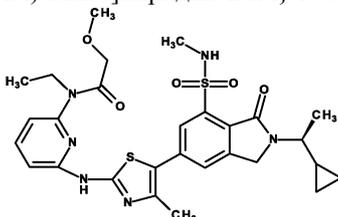
Пример 17. N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-этокси-N-метилацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 84.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,27-0,33 (m, 1H), 0,40-0,48 (m, 2H), 0,58-0,66 (m, 1H), 0,98 (t, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,62-3,69 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,96 (d, 1H); (4H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=599,2; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=2,00 мин.

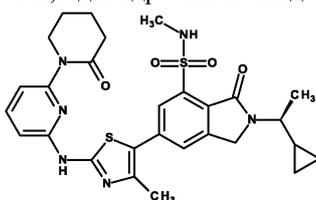
Пример 18. N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-N-этил-2-метоксиацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 79.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,26-0,30 (m, 1H), 0,39-0,47 (m, 2H), 0,60-0,64 (m, 1H), 1,14 (t, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,58-3,67 (1H, m), 3,89 (q, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,60 (q, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 11,74 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=599,2; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,99 мин.

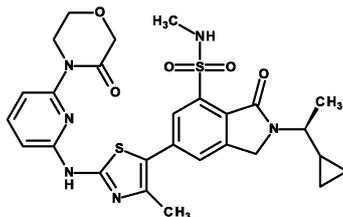
Пример 19. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 73. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,27-0,31 (m, 1H), 0,40-0,48 (m, 2H), 0,60-0,64 (m, 1H, m), 1,16-1,22 (m, 1H, m), 1,33 (d, 3H, d), 1,84-1,96 (m, 4H, m), 3,62-3,68 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 11,62 (s, 1H); (8H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=581,5; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=2,00 мин.

Пример 20. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-

2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 53.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,25-0,32 (m, 1H), 0,38-0,49 (m, 2H), 0,57-0,65 (m, 1H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,51 (d, 3H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,05 -4,09 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,65 (s, 1H). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=583,2$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,97$  мин.

С помощью XRPD было обнаружено, что твердый остаток был кристаллическим, и типичная дифрактограмма его формы А приведена на фиг. 5. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 9 и 10.

Таблица 9  
Пять характеристических пиков для примера 20, формы А

$^{\circ}2$ -тета	Относительная интенсивность
6,5	vs
8,9	vw
12,8	w
15,2	m
21,9	m

Таблица 10  
Характеристические пики для примера 20, формы А

$^{\circ}2$ -тета	Относительная интенсивность
6,5	vs
8,9	vw
12,8	w
15,2	m
17,8	w
21,9	m
22,2	m
26,2	w
26,4	w

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид (пример 20, 1,00 г) растворяли в 10% MeOH/DCM (15 мл), добавляли 200 мг SiliaMetS® Thiol, средство для очистки от металла (1,34 ммоль/г), и суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 22 ч, фильтровали и твердый остаток промывали с помощью 10% MeOH/DCM. Полученный желтый фильтрат пропускали под действием силы тяжести через короткую колонку, содержащую SiliaMetS® Thiol, средство для очистки от металла (1,34 ммоль/г), 500 мг. Колонку промывали с помощью нескольких объемов 10% MeOH/DCM с элюированием всего продукта и повторяли данный процесс. Полученный раствор фильтровали и концентрировали. Остаток поглощали в MeCN и выпаривали, обрабатывали с помощью EtOH и выпаривали, повторно растворяли в EtOAc и медленно выпаривали до получения 1 г желтого твердого вещества.

Твердое вещество суспендировали в EtOAc (3 мл) и нагревали до 70°C в герметизированной колбе

без перемешивания, но с вращением для смешивания суспензии, затем оставляли отстояться при температуре окружающей среды. Твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью EtOAc (3 мл) и высушивали при пониженном давлении при 40°C в течение 3 дней. С помощью XRPD было обнаружено, что твердый остаток был кристаллическим, и типичная дифрактограмма его формы В приведена на фиг. 6. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 11 и 12.

Таблица 11

Пять характеристических пиков для примера 20, формы В

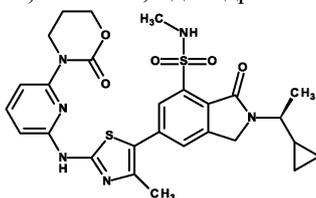
$^{\circ}2\text{-тета}$	Относительная интенсивность
7,9	m
12,7	s
17,6	vs
19,5	s
24,1	s

Таблица 12

Характеристические пики для примера 20, формы В

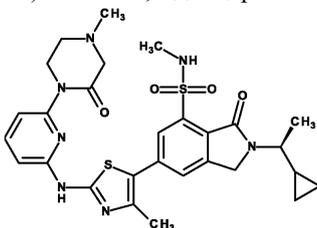
$^{\circ}2\text{-тета}$	Относительная интенсивность
7,9	m
8,8	m
11,2	w
12,7	s
14,6	w
15,1	m
15,9	m
16	s
16,3	m
17,6	vs
18	m
18,4	w
19	w
19,5	s
21,3	m
22,4	m
23,8	s
24,1	s
25,5	m

Пример 21. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



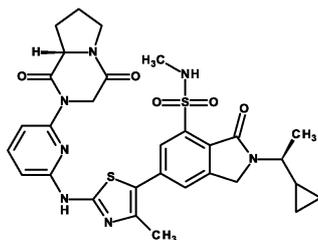
Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 74.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,26-0,30 (m, 1H), 0,37-0,50 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,14-1,18 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,19 (p, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,55-3,73 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,30-4,51 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 11,62 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд ( $\text{ES}^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=583,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=1,91$  мин.

Пример 22. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 52.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,25-0,29 (m, 1H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,15-1,19 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,79-2,83 (m, 2H), 3,21 (s, 2H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 11,63 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд ( $\text{ES}^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=596$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=1,41$  мин.

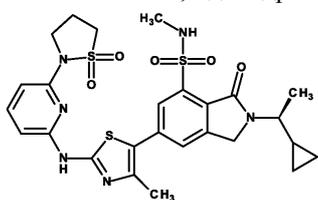
Пример 23. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(8aS)-1,4-диоксогексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 60.

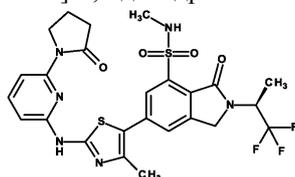
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,27-0,31 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,15-1,17 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H), 2,10-2,16 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,88 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 11,68 (s, 1H); (4H перекрыты). Масса/заряд ( $\text{ES}^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=636,2$ ;  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , HPLC  $t_{\text{R}}=3,16$  мин.

Пример 24. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(2-{{6-(1,1-диоксидо-1,2-тиазолидин-2-ил)пиридин-2-ил}амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 32 и промежуточного соединения 77.  $^1\text{H}$  ЯМР (600 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,26-0,30 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,56-0,64 (m, 1H), 1,14-1,18 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,42-2,47 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 3,62 (t, 2H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 11,57 (s, 1H). Масса/заряд ( $\text{ES}^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=603,15$ ; HPLC (pH 3)  $t_{\text{R}}=1,84$  мин.

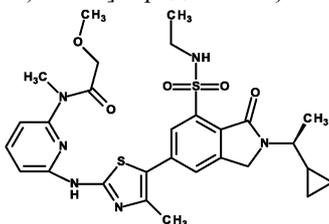
Пример 25. N-Метил-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 37 и промежуточного соединения 66.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1,53 (d, 3H), 2,10 (p, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,07-5,13 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,16 (q, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 11,59 (s, 1H); (3H перекрыты).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -73,44. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=595,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=2,04$  мин.

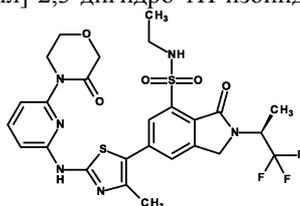
Пример 26. N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(этилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-2-метокси-N-метилацетамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 35 и промежуточного соединения 78.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,27-0,31 (m, 1H), 0,40-0,48 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,65 (dd, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,71 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=599,2$ ; кислота, HPLC  $t_{\text{R}}=2,01$  мин.

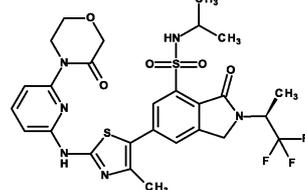
Пример 27. N-Этил-6-(4-метил-2-{[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 38 и промежуточного соединения 50.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (t, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,87-2,95 (m, 2H), 4,06 (dd, 2H), 4,18 (dd, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,07-5,17 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 11,68 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -73,56. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=625,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=2,08$  мин.

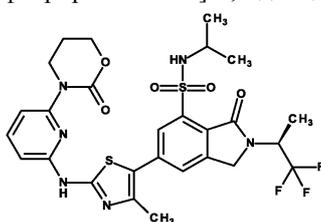
Пример 28. 6-(4-Метил-2-{[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 39 и промежуточного соединения 50.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,96 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,54 (d, 3H), 3,24-3,34 (m, 1H), 4,07 (dd, dd, 2H), 4,18 (dd, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,07-5,17 (m, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 11,70 (s, 1H); (3H перекрыты).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -73,65. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=639,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=2,15$  мин.

Пример 29. 6-(4-Метил-2-{[6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид

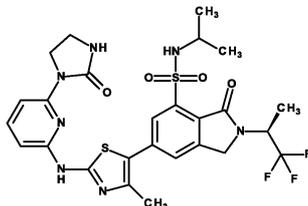


Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежу-

точного соединения 39 и промежуточного соединения 74.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,16-2,23 (m, 2H), 3,25-3,33 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,08-5,18 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 11,67 (s, 1H); (3H перекрыты).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -73,66. Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=639,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=2,11$  мин.

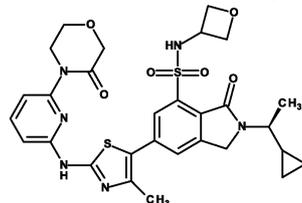
Пример 30. 6-(4-Метил-2-[[6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 39 и промежуточного соединения 75.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,96 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,53 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,22 -3,36 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 4,27 (t, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,07-5,17 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,97 (s, 2H), 11,50 (s, 1H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -73,65. Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=624,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=2,03$  мин.

Пример 31. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 41 и промежуточного соединения 50.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,29-0,32 (m, 1H), 0,43-0,46 (m, 2H), 0,60-0,65 (m, 1H), 1,15-1,22 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,63-3,69 (m, 1H), 4,07 (dd, 2H), 4,18 (dd, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 4,41-4,48 (m, 1H), 4,52-4,57 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 11,70 (s, 1H). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=625,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=3,30$  мин.

С помощью XRPD было обнаружено, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 7. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 13 и 14.

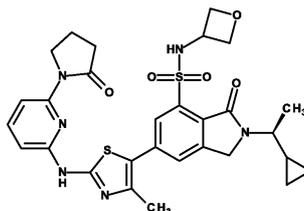
Таблица 13  
Пять характеристических пиков для примера 31

$2\theta$ -тета	Относительная интенсивность
5,6	vs
9,3	m
13,6	m
14,8	s
16,7	m

Таблица 14  
Характеристические пики для примера 31

$\theta$ -тета	Относительная интенсивность
5,6	vs
7,0	vw
9,3	m
11,1	w
12,7	vw
13,6	m
14,8	s
16,7	m
17,2	w
18,0	w
21,6	w
23,5	w

Пример 32. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 41 и промежуточного соединения 66.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,29-0,32 (m, 1H), 0,40-0,48 (m, 2H), 0,59-0,63 (q, 1H), 1,17-1,24 (d, 1H), 1,34 (d, 3H), 2,06-2,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 3,65-3,70 (m, 1H), 4,25 (t, 2H), 4,34-4,39 (m, 2H), 4,36-4,51 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H), 11,57 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=609,2$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=1,97$  мин.

С помощью XRPD обнаружено, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 8. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 15 и 16.

Таблица 15

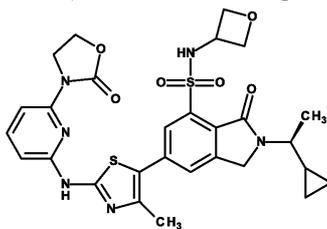
Пять характеристических пиков для примера 32

$\theta$ -тета	Относительная интенсивность
5,6	vs
9,3	s
11,1	m
14,7	vs
16,7	s

Таблица 16  
Характеристические пики для примера 32

$\theta$ 2-тета	Относительная интенсивность
5,6	vs
7	vw
9,3	s
11,1	m
13,6	m
14,7	vs
16,7	s
17,2	w
18	w
21,4	w
24	w
25	w

Пример 33. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 41 и промежуточного соединения 76.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,27-0,31 (m, 1H), 0,40-0,44 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,13-1,21 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 4,33-4,57 (m, 9H), 4,74 (s, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 11,60 (s, 1H). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=611,2$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,97$  мин.

С помощью XRPD обнаружили, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 9. Положения характеристических пиков перечислены ниже в табл. 17 и 18.

Таблица 17

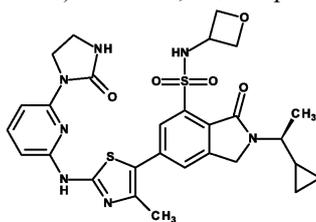
Пять характеристических пиков для примера 33

$\theta$ 2-тета	Относительная интенсивность
7,1	vs
10,7	w
14,2	vs
16,5	m
25,5	s

Таблица 18  
Характеристические пики для примера 33

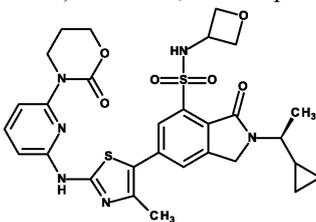
$\delta$ -гетта	Относительная интенсивность
7,1	vs
8,1	m
8,8	m
8,9	w
10,7	w
13,3	m
14,2	vs
16,2	w
16,5	m
17,9	m
19,3	w
19,6	m
19,7	m
20,8	m
22,8	m
23,7	m
24,4	w
25,5	s
26,5	m
27,7	m

Пример 34. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 41 и промежуточного соединения 75.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,26-0,31 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,63 (m, 1H), 1,14-1,23 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,64-3,69 (m, 1H), 4,27 (t, 2H), 4,33-4,41 (m, 2H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,50-4,56 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 11,46 (s, 1H). Масса/заряд ( $\text{ES}^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=610,3$ ; TFA, HPLC  $t_{\text{R}}=1,80$  мин.

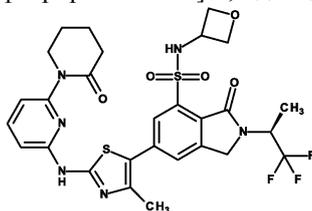
Пример 35. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 41 и промежуточного соединения 74.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,29-0,32 (m,

1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,58-0,66 (m, 1H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 2,20 (p, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,65-3,69 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 4,34-4,46 (m, 5H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,55-8,58 (m, 1H), 11,66 (m, 1H). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=625,2$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,89$  мин.

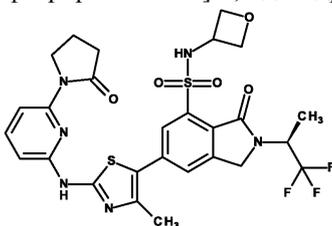
Пример 36. 6-(4-Метил-2-{{6-(2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 43 и промежуточного соединения 73.

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,54 (d, 3H), 2,10 (p, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 4,36-4,42 (m, 2H), 4,46-4,58 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,06-5,18 (q, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,16-8,19 (m, 1H), 11,59 (s, 1H); (2H перекрыты).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -73,57. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=651,15$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,95$  мин.

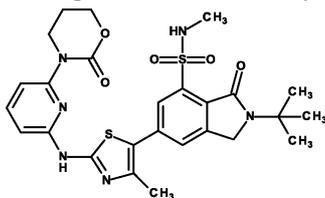
Пример 37. 6-(4-Метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-N-(оксетан-3-ил)-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 43 и промежуточного соединения 66.

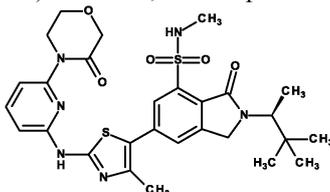
$^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,54 (d, 3H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 4,05 (t, 2H), 4,35-4,42 (m, 2H), 4,44-4,57 (m, 3H), 4,62 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,08-5,17 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,15-8,20 (m, 1H), 11,64 (s, 1H).  $^{19}F$  ЯМР (282 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -73,40. Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=637,15$ ; TFA, HPLC  $t_R=1,98$  мин.

Пример 38. 2-трет-Бутил-N-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



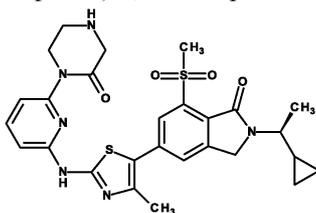
Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 42 и промежуточного соединения 74.  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,53 (s, 9H), 2,19 (p, 2H), 2,45 (s, 3H), 4,12 (t, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,90 (1H, d), 7,96 (1H, d), 11,63 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=571$ ; кислоты, HPLC  $t_R=1,93$  мин.

Пример 39. 2-[(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил]-N-метил-6-(4-метил-2-{{6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 1, с применением промежуточного соединения 40 и промежуточного соединения 74.  $^1H$  ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,97 (s, 9H), 1,27 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 4,01-4,09 (m, 2H), 4,14-4,19 (m, 2H), 4,22 (q, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 11,65 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES+),  $[M+H]^+=599$ ; pH 3, HPLC  $t_R=1,92$  мин.

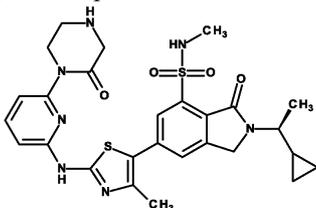
Пример 40. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он



ВВг<sub>3</sub> (0,05 мл, 0,53 ммоль) добавляли по каплям к бензил-4-{{6-[(5-{{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}амино]пиридин-2-ил}-3-оксопиперазин-1-карбоксилату (промежуточному соединению 93, 120 мг, 0,17 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в течение периода 20 мин. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в лед (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), водный слой регулировали до pH 9 с помощью насыщенного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM (10 мл×3). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей воды с уменьшающейся полярностью (содержащих 0,1% FA) и MeOH в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения (25 мг) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,23-0,30 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,55-0,65 (m, 1H), 1,10-1,20 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H) 3,59-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,32 (br s, 2H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=567; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,45 мин.

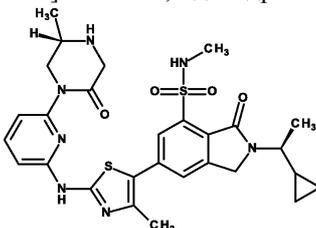
Пример 41. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 92.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,27-0,31 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,15-1,21 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,62-3,66 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,64 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=582; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=2,51 мин.

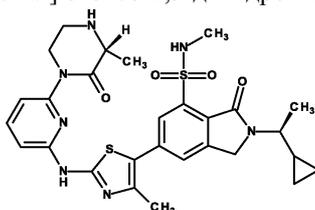
Пример 42. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-[4-метил-2-{{6-[(5S)-5-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 98.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,29 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,15-1,19 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,40-1,44 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 1H), 3,68-3,80 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 4,05-4,20 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (q, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,52 (br s, 1H), 11,72 (br s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=596; основание, HPLC t<sub>R</sub>=2,53 мин.

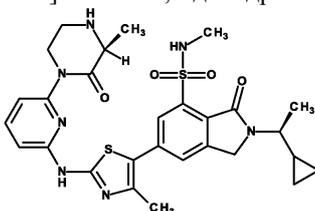
Пример 43. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-[4-метил-2-(6-[(3R)-3-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил)амино)-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 100.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,25-0,29 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,15-1,19 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,61 (s, 1H); (4H перекрыты). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=596$ ; кислота, HPLC  $t_R=2,58$  мин.

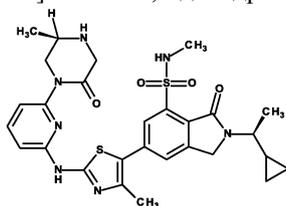
Пример 44. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-[4-метил-2-(6-[(3S)-3-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил)амино)-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 101.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,26-0,30 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,12-1,21 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,79-2,91 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,61 (s, 1H). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=596$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,57$  мин.

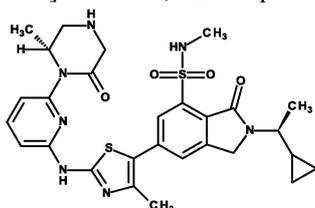
Пример 45. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-[4-метил-2-(6-[(5R)-5-метил-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил)амино)-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 99.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,25-0,32 (m, 1H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,57-0,64 (m, 1H), 1,11-1,22 (m, 1H), 1,17 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,65-2,80 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 1H), 3,41-3,58 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,62 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=596$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,58$  мин.

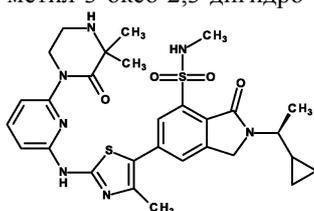
Пример 46. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-[4-метил-2-(6-[(2R)-2-метил-6-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил)амино)-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 96.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,26-0,32 (m, 1H), 0,39-0,49 (m, 2H), 0,58-0,64 (m, 1H), 1,11-1,19 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,32 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,82-4,89 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 11,66 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES $^+$ ),  $[\text{M}+\text{H}]^+=596$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,56$  мин.

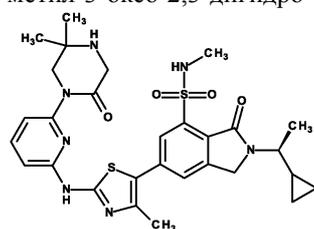
Пример 47. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(2-{{6-(3,3-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 103.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,27-0,31 (m, 1H), 0,39-0,47 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,10-1,22 (m, 1H), 1,32-1,33 (m, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,57-2,71 (s, 1H), 3,10-3,16 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,57 (q, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,59 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=610,3; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=1,60 мин.

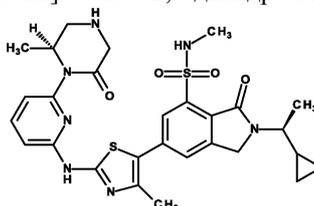
Пример 48. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(2-{{6-(5,5-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 102.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,28-0,32 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,59-0,64 (dt, 1H), 1,13-1,22 (m, 8H), 1,33 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (q, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 11,65 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=610; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,61 мин.

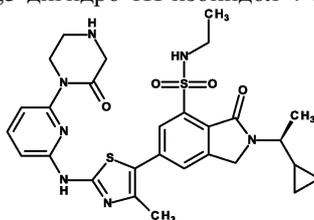
Пример 49. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-[4-метил-2-({6-[(2S)-2-метил-6-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 97.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,26-0,30 (m, 1H), 0,41-0,49 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,13 d, (3H), 1,12-1,19 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,86 (q, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 11,67 (s, 1H); (4H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=596; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,58 мин.

Пример 50. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-этил-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид

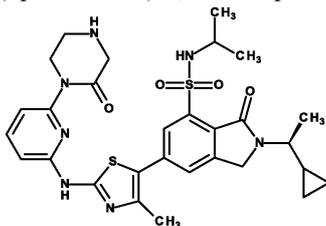


Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 94.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,26-0,30 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 0,97 (t, 3H), 1,13-1,22 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,88 (p, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,60-3,69 (m, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,63 (s, 1H); (1H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=596; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,64 мин.

Пример 51. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-(4-метил-2-{{6-(2-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-

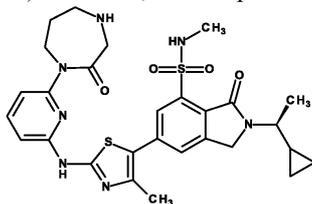
ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 40, с применением промежуточного соединения 95.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,23-0,29 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,57-0,61 (m, 1H), 0,99 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,58-3,67 (m, 1H), 4,06 (t, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,64 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=610; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,48 мин.

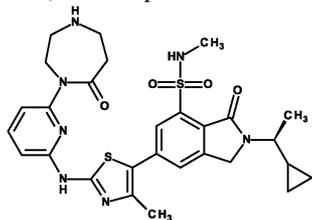
Пример 52. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к трет-бутил-4-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-3-оксо-1,4-дiazепан-1-карбоксилату (промежуточному соединению 104, 90 мг, 0,13 ммоль) в DCM (5 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Повышали основность реакционной смеси с помощью насыщенного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC: (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза A: Waters (0,1% FA), подвижная фаза B: MeCN; скорость потока: 30 мл/мин; градиент: от 20% B до 27% B за 7 мин; 254/220 нм) с получением соли FA указанного в заголовке соединения (13 мг) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,29 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 0,94-1,00 (m, 1H), 1,10-1,24 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 3H), 4,21-4,31 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,34 (br s, 1H), 11,59 (s, 1H); (6H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=596; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,58 мин.

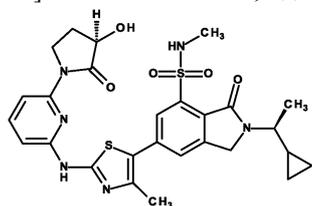
Пример 53. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(7-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 52, с применением промежуточного соединения 105.

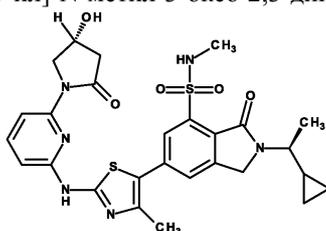
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,31 (m, 1H), 0,37-0,47 (m, 2H), 0,56-0,64 (m, 1H), 1,10-1,21 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 4,17-4,22 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,56 (q, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,63 (s, 1H); (4H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=596; основание, HPLC t<sub>R</sub>=1,12 мин.

Пример 54. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(3R)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Тригидрофторид триэтиламина (324 мг, 2,01 ммоль) добавляли к 6-[2-({6-[(3R)-3-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамиду (промежуточному соединению 107, 140 мг) в THF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19×150 мм; подвижная фаза А: Waters (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: MeCN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 55% В за 8 мин; 254/220 нм) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,28-0,32 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,14-1,22 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,82-1,95 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 11,56 (br s, 1H); (4H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=583; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,83 мин.

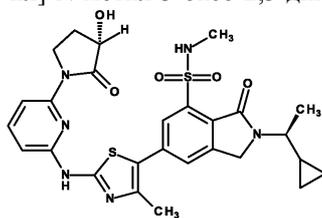
Пример 55. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 54, с применением промежуточного соединения 109.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,26-0,30 (1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,58-0,62 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,62-3,67 (m, 1H), 4,17 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 5,30 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,50-7,62 (m, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (d, 1H); (5H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=583,2; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=2,82 мин.

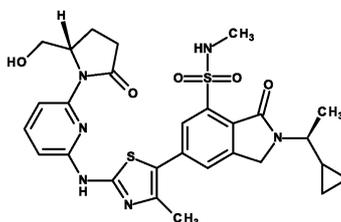
Пример 56. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(3S)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 54, с применением промежуточного соединения 108.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,32 (m, 1H), 0,38-0,49 (m, 2H), 0,57-0,65 (m, 1H), 1,14-1,21 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,52 (d, 3H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,41 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 5,78 (vb, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 11,58 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=583,2; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=1,83 мин.

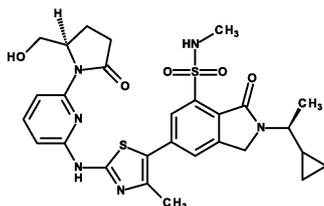
Пример 57. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-({6-[(2S)-2-(гидроксиметил)-5-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил}амино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 54, с применением промежуточного соединения 111.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,29 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,59-0,63 (m, 1H), 1,13-1,19 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,06-2,28 (m, 2H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,60-3,76 (m, 2H), 3,80-3,87 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,99 (t, 1H), 5,01-5,07 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,55 (q, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 11,57 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=597; кислота, HPLC t<sub>R</sub>=1,85 мин.

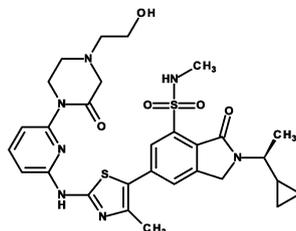
Пример 58. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-(6-[(2R)-2-(гидроксиметил)-5-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил)амино]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 54, с применением промежуточного соединения 110.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,26-0,30 (m, 1H), 0,40-0,46 (m, 2H), 0,58-0,62 (s, 1H), 1,11-1,21 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,05-2,18 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 2H), 3,79-3,87 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,98 (t, 1H), 5,02-5,08 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 11,49-11,68 (br s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=597,1$ ;  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , HPLC  $t_R=3,47$  мин.

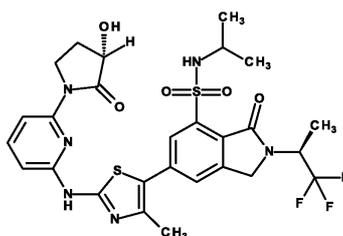
Пример 59. 2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-6-[2-(6-[4-(2-гидроксиэтил)-2-оксопиперазин-1-ил]пиридин-2-ил)амино]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 54, с применением промежуточного соединения 106.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,28-0,32 (m, 1H), 0,41-0,47 (m, 2H), 0,60-0,64 (m, 1H), 1,14-1,20 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,90-2,94 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,58 (q, 2H), 3,62-3,69 (1H, m), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,54 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,02 (d, 1H); (6H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=626$ ; кислота, HPLC  $t_R=1,56$  мин.

Пример 60. 6-[2-(6-[(3S)-3-Гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил]пиридин-2-ил)амино]-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-3-оксо-N-(пропан-2-ил)-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид

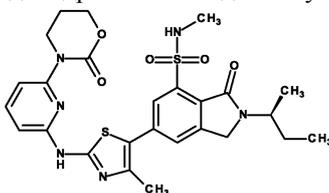


Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 54, с применением промежуточного соединения 112.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0,97 (d, 3H), 1,05 (d, 3H), 1,54 (d, 3H), 1,84-1,93 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,26-3,33 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,29 (t, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 5,12 (p, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,99 (s, 1H); (2H перекрыты).

$^{19}\text{F}$  ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  -73,65. Масса/заряд (ES<sup>+</sup>),  $[\text{M}+\text{H}]^+=639,2$ ; TFA, HPLC  $t_R=2,01$  мин.

Пример 61. 2-[(2S)-Бутан-2-ил]-N-метил-6-(4-метил-2-{[6-(2-оксо-1,3-оксазинан-3-ил)пиридин-2-ил]амино}-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



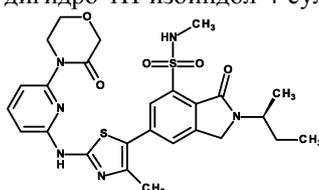
6-Бром-2-[(2S)-бутан-2-ил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид (промежуточное соединение 89, 135 мг), 3-{6-[(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}-1,3-оксазинан-2-он

(промежуточное соединение 91, 125 мг), палладия(II) ацетат (12 мг), карбонат цезия (245 мг) и тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (31 мг) в DMF (5 мл) подвергали микроволновой обработке при 110°C в течение 30 мин. Реакционную смесь пропускали через 5 г колонку для флэш-хроматографии с элюированием с помощью 50 мл 5% насыщенного аммиаком MeOH в DCM. Элюент концентрировали с получением темно-коричневого масла, которое подвергали хроматографии с элюированием от 10 до 100% EtOAc в гептане.

Полученный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (80 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,85 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,64 (p, 2H), 2,19 (p, 2H), 2,47 (s, 3H), 4,13 (t, 2H), 4,24 (q, 1H), 4,34-4,43 (m, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 11,62 (s, 1H); (3H перекрыты). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=570; pH 10 (long) HPLC t<sub>R</sub>=1,88.

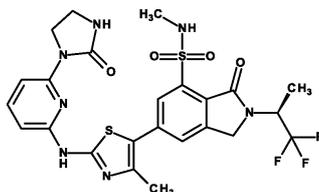
Пример 62. 2-[(2S)-Бутан-2-ил]-N-метил-6-(4-метил-2-[[6-(3-оксоморфолин-4-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 61, с применением промежуточного соединения 89 и промежуточного соединения 90.

<sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,84 (t, 3H), 1,26 (d, 3H), 1,64 (p, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,51 (d, 3H), 4,03-4,10 (m, 2H), 4,15-4,20 (m, 2H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,56 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,56-7,62 (m, 2H), 7,77 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 11,65 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), MH<sup>+</sup>571; pH 10, HPLC t<sub>R</sub>=1,16 мин.

Пример 63. N-Метил-6-(4-метил-2-[[6-(2-оксоимидазолидин-1-ил)пиридин-2-ил]амино]-1,3-тиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получали с помощью того же общего способа, что описан для примера 52, с применением промежуточного соединения 113.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,52 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 4,26 (t, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,06-5,13 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,16 (q, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 11,49 (s, 1H). Масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup>=596,1; TFA, HPLC t<sub>R</sub>=2,57 мин.

#### Фармакологическая активность

Анализ ферментативной активности для рекомбинантной PI3K α, β, δ и γ человека.

Активность рекомбинантной PI3Kγ ((aa144-1102)-6His) и PI3Kα, β, δ (6-His(p110-p85α)) человека определяли путем измерения уровня ADP после фосфорилирования DiC8-PIP2 с применением коммерчески доступного набора ADP-Glo™ от Promega. Анализ проводили в белых 384-луночных планшетах с малым объемом лунок в конечном объеме 14 мкл при к.т. Условия анализа включали следующее: 50 мМ трис-буфер, pH 7,4, 2,1 мМ DTT, 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,05% CHAPS, 20 мкМ АТФ, 80 мкМ DiC8-PIP2 и 1,2 нМ PI3Kα, β, γ или 0,6 нМ PI3Kδ. Потенциальные ингибиторы получали в DMSO и затем разбавляли в анализе с получением конечной концентрации, не превышающей 1% (об./об.) DMSO. Исследовали 10-точечные полулогарифмические серии разведений ингибиторов (наиболее высокая концентрация, как правило, 0,1 мкМ для δ или γ и 33 мкМ для α или β) и определяли pIC<sub>50</sub> с применением логистического уравнения с 4 параметрами в стандартной процедуре нелинейной аппроксимации кривой. Ингибиторы предварительно инкубировали обычным способом с 3 мкл фермента в течение 15 мин перед добавлением 2 мкл смеси субстрата для дальнейшей ферментативной реакции в течение 60 мин. Фосфорилирование останавливали путем добавления 3 мкл реагента ADP-Glo™ (стоп-раствор) с последующим инкубированием в течение 40 мин. Перед выявлением добавляли 6 мкл реагента для выявления киназы ADP-Glo™ и планшеты считывали в ридере для микропланшетов с применением Luminescence Filter. Все добавления проводили после короткой стадии центрифугирования.

Полученные результаты показаны в табл. 19 ниже.

Таблица 19

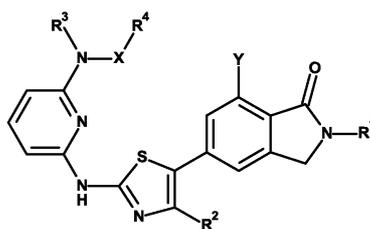
Пример	РІЗК $\delta$ IC <sub>50</sub> (нМ)	РІЗК $\gamma$ IC <sub>50</sub> (нМ)	РІЗК $\alpha$ IC <sub>50</sub> (нМ)	РІЗК $\beta$ IC <sub>50</sub> (нМ)
1	0,7	0,9	55	1362
2	19,6	0,9	263	3727
3	1,4	0,8	127	1177
4		1,0	16	250
5	0,7	1,2	38	4708
6	0,7	0,8	23	219
7	1,4	0,9	57	688
8	1,2	1,3	23	324
9	2,7	1,0	11359	33300
10	0,6	0,9	78	575
11	1,2	0,8	54	291
12	1,6	0,9	300	4096
13	1,1	0,8	68	1573
14	0,4	0,9	80	724
15	1,2	1,0	89	1165
16	0,8	1,2	55	539
17	0,3	1,1	48	677
18	0,3	0,8	25	231
19	1,0	1,0	18	168
20	0,7	0,9	37	543
21	0,6	1,1	19	103
22	1,3	1,0	38	328
23	19,4	1,3	368	4885

## 036176

24	0,4	0,9	42	897
25	0,7	1,1	70	505
26	0,5	1,1	110	562
27	0,7	0,9	65	178
28	1,2	2,6	318	798
29	0,5	2,2	47	62
30	0,5	1,4	74	722
31	1,1	0,8	85	596
32	0,7	1,3	140	2055
33	1,4	1,2	472	3421
34	0,5	0,8	30	927
35	0,9	1,0	53	484
36	1,0	1,2	50	113
37	0,6	1,1	67	395
38	1,8	0,8	84	65
39	8,9	1,4	485	10424
40	1,7	1,6	104	729
41	0,9	1,3	72	298
42	0,8	1,0	69	286
43	1,0	1,0	40	284
44	1,5	1,2	72	518
45	1,0	0,8	33	257
46	0,8	1,0	24	123
47	4,4	1,3	97	824
48	0,7	1,5	19	199
49	2,6	1,9	87	800
50	0,8	1,4	54	271
51	1,1	1,5	134	415
52	18,9	22,5		
53	0,7	1,4	64	264
54	0,5	0,9	14	325
55	1,1	0,9	40	386
56	0,5	1,0	26	249
57	0,7	1,2	11	85
58	2,9	1,2	43	998
59	0,7	0,9	27	481
60	0,5	1,2	57	322
61	2,2	1,0	80	459
62	2,1	0,8	162	1152
63	0,7	1,2	32	274

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



(I)

где X представляет собой C(O) или SO<sub>2</sub>;

Y представляет собой SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup> или SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-4</sub>алкила, где указанный C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен циклопропилом, 0, 1 или 2 CH<sub>3</sub> и 0, 1, 2 или 3 F;

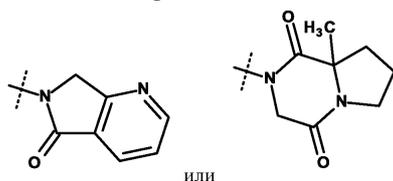
R<sup>2</sup> выбран из H или CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> выбран из H или C<sub>1-3</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, где указанный C<sub>1-3</sub>алкил необязательно замещен ОС<sub>1-3</sub>алкилом; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, образуют 5, 6 или 7-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; или

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, выбраны из



или

R<sup>5</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила или оксетан-3-ила;

R<sup>6</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

## 2. Соединение по п.1,

где X представляет собой C(O);

Y представляет собой SO<sub>2</sub>NHR<sup>5</sup> или SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-4</sub>алкила, где указанный C<sub>1-4</sub>алкил необязательно замещен циклопропилом, 0, 1 или 2 CH<sub>3</sub> и 0, 1, 2 или 3 F;

R<sup>2</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, образуют 5, 6 или 7-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0, 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CH<sub>3</sub>, OH, CH<sub>2</sub>OH или CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>5</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила или оксетан-3-ила;

R<sup>6</sup> выбран из C<sub>1-3</sub>алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

## 3. Соединение по любому из пп.1 или 2,

где Y представляет собой SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, образуют 5-членное циклогетероалкильное кольцо, содержащее 0 или 1 дополнительный гетероатом, выбранный из N или O, где указанное циклогетероалкильное кольцо замещено 0 или 1 заместителем, независимо выбранным из CH<sub>3</sub>, OH или CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>6</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R<sup>1</sup> представляет собой (1S)-1-циклопропилэтил; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-3, где R<sup>1</sup> представляет собой (2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>, взятые вместе с атомом N и X, образуют 2-оксопирролидин-1-ил; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из

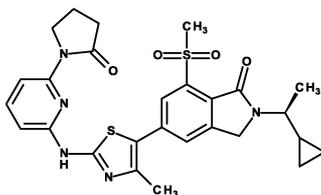
N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)амино]пиридин-2-ил}ацетамида,

N-{6-[(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-



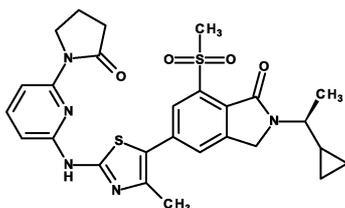


8. Соединение по п.1, которое представляет собой 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-он формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п.1, которое представляет собой 2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-5-(4-метил-2-{{6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил}амино}-1,3-тиазол-5-ил)-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-индол-1-он формулы



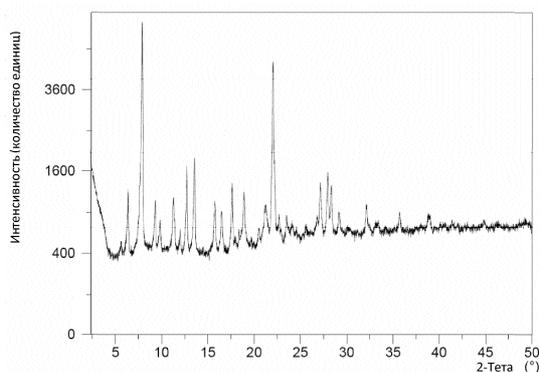
10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-9 и фармацевтически приемлемые вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

11. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 для терапии состояния, при котором подавление РІЗКδ (фосфатидилинозитол-3-киназа дельта) и/или РІЗКγ (фосфатидилинозитол-3-киназа гамма) является благоприятным.

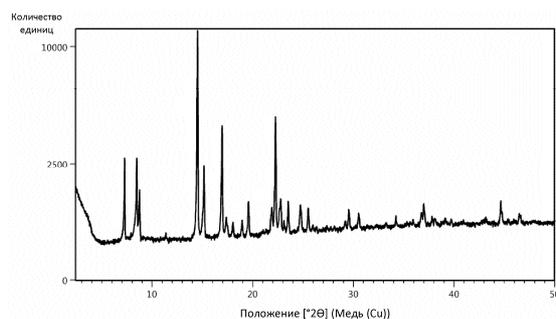
12. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 для лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких.

13. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-9 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких.

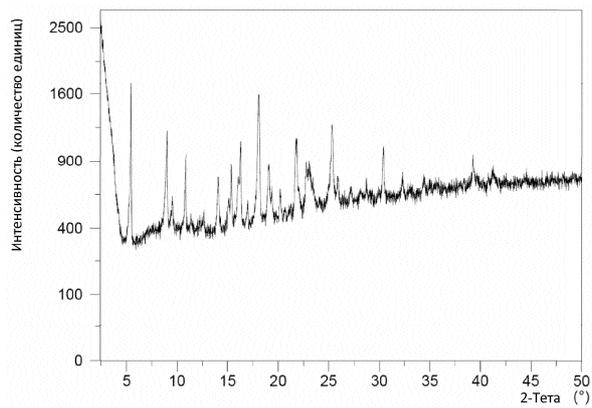
14. Способ лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких у пациента, страдающего от указанного заболевания, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-9.



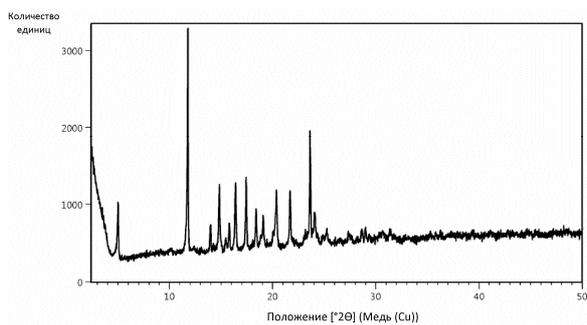
Фиг. 1



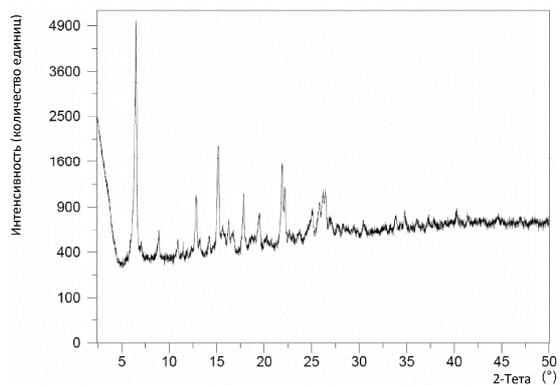
Фиг. 2



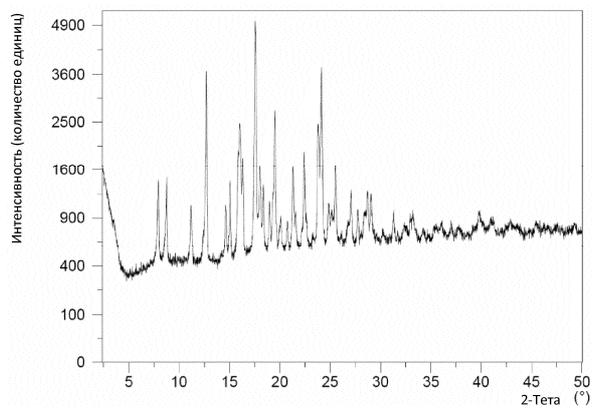
Фиг. 3



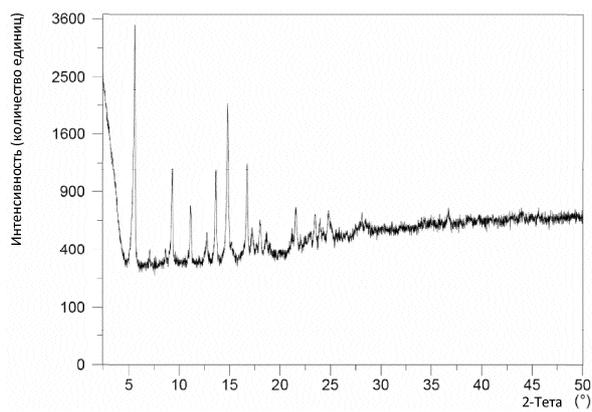
Фиг. 4



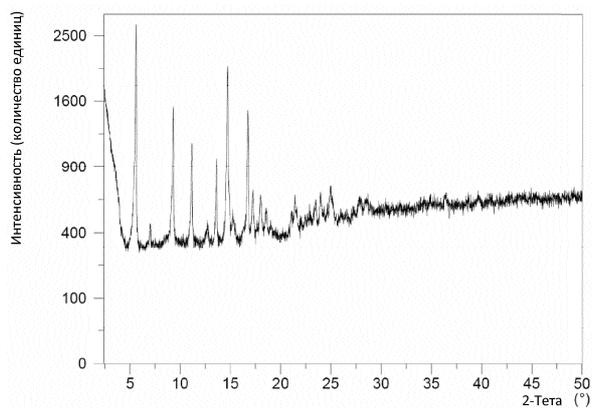
Фиг. 5



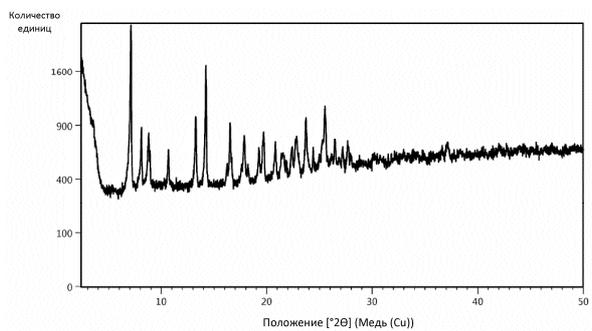
Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9