

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036388

(13) B1

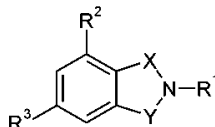
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|-------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 417/04</i> (2006.01) |
| 2020.11.03 | | <i>A61K 31/427</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61P 11/06</i> (2006.01) |
| 201891931 | | <i>A61P 11/08</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>C07D 487/04</i> (2006.01) |
| 2017.03.09 | | <i>A61K 31/4985</i> (2006.01) |

(54) ИНГИБИТОРЫ ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ ГАММА

- | | |
|--|----------------------|
| (31) 62/306,328 | (56) WO-A1-201108776 |
| (32) 2016.03.10 | WO-A1-2015048318 |
| (33) US | |
| (43) 2019.04.30 | |
| (86) PCT/EP2017/055552 | |
| (87) WO 2017/153527 2017.09.14 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE) | |
| (72) Изобретатель:
Могемарк Миккаэль, Пембертон
Нильс, Петерсен Йенс, Перри
Мэттью, Карабелас Константинос,
Златойдски Павол, Кокс Рона, Тюркан
Кристиан (SE) | |
| (74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU) | |

- (57) В данном документе раскрыты некоторые новые соединения формулы



(I)

где R¹, R², R³, X и Y являются такими, как определено в формуле изобретения (включая их фармацевтически приемлемые соли), которые ингибируют активность фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3Kγ), их применимость в лечении и/или предупреждении клинических состояний, реагирующих на ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3Kγ), включающих респираторные заболевания, такие как астма и хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), их применение в терапии, фармацевтические композиции, содержащие их, и способы получения таких соединений.

B1

036388

036388

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Область техники относится к определенным новым химическим соединениям (включая их фармацевтически приемлемые соли), которые ингибируют активность фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3K γ), к их применимости в лечении и/или предупреждении клинических состояний, реагирующих на ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3K γ), 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-киназы (PI3K) представляет собой центральные сигнальные элементы в неоднородной совокупности клеточных функций, включающих рост, пролиферацию, миграцию и выживание. PI3K функционируют посредством фосфорилирования 3-гидроксильного положения на кольце инозитола фосфоинозитидных липидов и могут быть разделены на три класса на основании доменной структуры, типа липидного субстрата, на который они воздействуют, и способа регуляции [Biochim Biophys Acta, 1436 (1998), 127-150]. Каталитические субъединицы класса I РВК можно дополнительно подразделить на класс 1А (изоформы α , β , δ) и класс 1В (изоформа γ), все из которых, как известно, превращают фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат (PtdIns(4,5)P₂) с образованием PtdIns(3,4,5)P₃ in vivo [Biochim Biophys Acta, 1179 (1993), 27-75, и Science, 296 (2002), 1655-1657]. PI3K γ активируется с помощью рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), посредством связи либо с адаптером p101, либо с адаптерами p84/p87, которые усиливают активацию $\beta\gamma$ -субъединицами гетеротримерных GTP-связывающих белков [Curr Biol, 15 (2005), 566-570]. PtdIns(3,4,5)P₃, сгенерированный на плазматической мембране, выступает в качестве участка соединения для плекстрин-гомологичного (PH)-домена, содержащего белки, такие как протеинкиназа В (PKB/Akt), который затем может влиять на широкий спектр белков и тем самым влиять на множество разных клеточных ответов [Cell, 129 (2007), 1261-1274].

Экспрессия PI3K γ ограничена нейтрофилами, эозинофилами, макрофагами, дендритными клетками, Т-клетками и тучными клетками, а также низкими уровнями, выявляемыми в эндотелии, гладкомышечных клетках дыхательных путей и сердце [Curr Opin Cell Biol., 17 (2005), 141-149]. Нокаутные мыши являются жизнеспособными и плодовыми [Science, 287 (2000), 1049-1052] и были изучены в широком спектре доклинических моделей как часть процесса валидации PI3K γ при множественных заболеваниях. Большинство исследований было направлено на функцию данной изоформы как биохимического компаса для мигрирующих клеток, где эксперименты с нейтрофилом PI3K с нокаутом позволили прийти к выводу, что, хотя хемотаксис не был затронут, клетки не имели направления к GPCR-опосредованным стимулам [Science, 287 (2000), 1049-1052, Nat Cell Biol, 4 (2002), 513-518, и J Cell Biol, 167 (2004), 505-518] и, таким образом, обеспечили основное логическое объяснение для ингибирования PI3K γ в контексте разнообразия условий, в которых приток воспалительных эффекторных клеток играет ключевую роль в патологии.

Нейтрофилы играют важную роль в защите хозяина от инвазивных агентов. Нейтрофилы образуются в костном мозге и являются полностью зрелыми при высвобождении в кровотоки и исполнении их роли в качестве первой линии клеточной защиты. Провоспалительные медиаторы и хемотактические аттрактанты активируют нейтрофилы и перемещают их к участкам инфекции, где они поглощают бактерии посредством фагоцитоза, затем применяют сильную сериновую протеазу - нейтрофил-эластазу - для уничтожения патогена.

В то же время нейтрофил-эластаза также может создавать проблемы для своего хозяина. Это один из наиболее деструктивных ферментов в организме, со способностью расщепления белков внеклеточного матрикса (включающих коллагены, протеогликан, фибронектин, тромбоцитарные рецепторы, рецептор комплемента, тромбомодулин, легочное поверхностно-активное вещество и кадгерин) и ключевые белки плазмы крови (включающие факторы коагуляции и комплемента, иммуноглобулин, несколько протеаз и ингибиторы протеаз). В физиологических условиях эндогенные ингибиторы протеаз, такие как α 1-антитрипсин, строго регулируют активность нейтрофил-эластазы. Однако на воспалительных участках нейтрофил-эластаза способна избегать регуляции, и, как только процесс ее регуляции прекращается, это может индуцировать высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и интерлейкин-8, что приводит к острому повреждению легких. Это может даже ухудшить защиту хозяина от инфекции посредством расщепления поверхностных рецепторов фагоцитов и опсонов. Ее негативная роль проиллюстрирована ее вовлечением в процессы разрушения ткани и воспаления, которые характеризуют многочисленные заболевания, включающие наследственную эмфизему, хроническое обструктивное заболевание легких, кистозный фиброз, респираторный дистресс-синдром у взрослых, ишемическое реперфузионное повреждение и ревматоидный артрит. Исследования как in vitro, так и in vivo показали, что PI3K γ является основным фактором возвращения нейтрофилов на участки воспаления и их дегрануляции и после них 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. Данные гранулярные клетки предпочитают покидать кровотоки и мигрируют в ткани, где они вовлечены в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета. При таких заболе-

ваниях как аллергическое воспаление, количество эозинофилов заметно возрастает в крови и тканях, где расположены очаги воспаления. Эозинофилы обладают рядом иммуномодулирующих факторов, которые высвобождаются при активации, включая более 35 цитокинов, факторов роста и хемокинов, которые могут быстро высвободиться при стимуляции [Front Immunol. 2014 Nov 10, 5, 570]. Новые данные по исследованиям, основанным на моделях животных, дают основания предполагать, что дефицит PI3K γ нарушает миграцию эозинофилов как *in vitro*, так и *in vivo* [Immunology 2009, 126(3), 413-22], и дополнительные вспомогательные сведения демонстрируют защитный фенотип нокаутных мышей в рамках модели астмы с OVA/квасцами [J. Leukoc. Biol., 77 (2005), 800-810].

Макрофаги встречаются в тканях по всему телу и образуют одну из первых линий защиты от повреждений и патогенов. Первые эксперименты на мышах с нокаутом по PI3K γ демонстрировали, что макрофаги, полученные из мутантных животных, не образуют PtdIns(3,4,5)P3 в ответ на стимуляцию с помощью различных хемотаксических веществ и что последующее движение было ингибировано [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, которые контролируют движение клетки, отличается. Хемокины CCL19 или CCL21 индуцировали активацию обоих каскадов MEK1-ERK1/2 и PI3K-AKT в макрофагах M1, но не в M2, хотя пан-ингибирование PI3K посредством вортманнина способно блокировать миграцию, предположительно через отсутствие активности PI3K γ [J Leukoc Biol. 2015, 97(1), 61-9].

Адаптивная иммунная система полагается на презентацию антигена профессиональными презентующими клетками (в частности, дендритными клетками (DC)) T-лимфоцитам в лимфатических узлах, которые истощают участок входа/открытия антигена. Было показано, что PI3K γ вовлечен в эффективный транспорт DC к лимфатическим узлам в исследованиях нокаута [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. Подклассы CD8 T-клеток преобладают над цитотоксическим/Tc1 фенотипом, который является ответственным за уничтожение клеток, которые презентуют антиген с клетки (например, клетки, инфицированные вирусом). Существует немного признаков того, что PI3K γ играет роль в процессе дифференциации T-клеток, в то же время известно, что он управляет движением обоих подклассов T-клеток, CD4 и CD8, к участкам воспаления [Biochim Biophys Acta. 2015, 1851(6), 882-97]. Нарушение регуляции адаптивной иммунной системы может привести к аутоиммунной реакции, в которой подклассы T-клеток реагируют на собственный антиген. Существуют доказательства того, что PI3K γ 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), e45095].

Тучные клетки встречаются во многих тканях, но присутствуют в большем количестве вдоль эпителиальных покровов тела, таких как кожа, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. У людей идентифицировано два типа тучных клеток. T-тип, который экспрессирует только триптазу, и TC-тип, который экспрессирует как триптазу, так и химазу. У людей тучные клетки T-типа расположены преимущественно в альвеолярной ткани и слизистой оболочке кишечника, в то время как клетки TC-типа преобладают в коже и конъюнктиве. Триптаза и химаза, по-видимому, являются важными медиаторами аллергических заболеваний, будучи вовлеченными в процессы воспаления, бронхоконстрикции и секреции слизи. Было показано, что PI3K γ играет ключевую роль как в расположении/удерживании тучных клеток на участках воспаления, так и их дегрануляции (совместно с изоформой PI3K δ класса I A) [J. Allergy Clin. Immunol. 2013, 132(4):959-68].

Экспрессия PI3K гладкомышечных клеток дыхательных путей была связана с десенсibilizацией β 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, ингибирование PI3K γ может вернуть некоторую эффективность β 2 агонистов, которая была утрачена в ходе длительного применения [PLoS One. 2015, 10(5), e0125803].

PI3K γ идентифицируют как потенциально важный сигнальный медиатор при раке. Было показано, что повышение экспрессии PI3K γ имеет онкогенную природу при таких видах рака, как панкреатическая интраэпителиальная неоплазия и дуктальная карцинома [Clin. Cancer Res. 2010, 16(20), 4928-37], и роли в росте опухоли и метастазировании были показаны в моделях онкологии грызунов [Oncogene. 2012, 31(18), 2350-61]. Была продемонстрирована опосредованная роль PI3K γ 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 PI3K γ не только после взаимодействия с GPCR, но также и с цитокиновыми рецепторами и рецепторами факторов роста [Cancer Cell. 2011, 19(6), 715-27, и Cell Rep. 2015, 11(4), 577-91]. Результаты показывают, что PI3K γ с повышенной экспрессией вызывает метастатический сигнал, инициируемый GPCR, в клетках рака молочной железы и дают основания предполагать, что PI3K γ может быть новой терапевтической мишенью для разработки хемотерапевтических средств для предотвращения метастазирования при раке молочной железы. [Biochem. Pharm. 2013, 85, 1454-1462]. В совокупности такие данные показывают важную роль, которую играет передача сигнала с участием PI3K γ в широком спектре иммунных ответов, и терапевтический потенциал, который сильнодействующий и селективный ингибитор может предложить при множестве заболеваний.

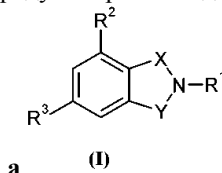
В WO 2015/048318 раскрывают (R)-6-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)-4,7,7-триметил-2-(5-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он, применимый в качестве селективного ингибитора PI3K γ . В WO 2011/087776 раскрывают изоиндолиновые ингибиторы PI3K, в частности PI3K γ . В WO 2015/162461 и WO 2015/162459 раскрывают пиазиновые ингибиторы PI3K γ . В WO 2015/162456 раскрывают аминопиридиновые ингибиторы PI3K γ .

Цель состоит в обеспечении новых ингибиторов PI3K γ , применимых в терапии. Дополнительная цель состоит в обеспечении ингибиторов PI3K γ , проявляющих селективность в отношении изоформ PI3K α , β и δ класса 1A.

Краткое описание изобретения

Предусмотрены соединения, которые являются ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3K γ), их применение в качестве лекарственных средств, фармацевтические композиции, содержащие их, и пути синтеза для их получения.

В соответствии с первым аспектом предусмотрено соединение формулы (I)

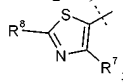


где X представляет собой C(O);

Y представляет собой -CH₂-;

R¹ представляет собой (3,3-диметилбутан-2-ил) или C₁₋₄алкил, при этом указанный C₁₋₄алкил необязательно замещен циклопропилем и необязательно замещен 1, 2 или 3 F;

R² выбран из NHR⁴ или SO₂R⁵;



R³ представляет собой

R⁴ представляет собой C(O)CH₃ или SO₂R⁶;

R⁵ выбран из NH(3-цианофенил), CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NH(оксетан-3-ил), NHC_{3,4}циклоалкила, при этом указанный циклоалкил может быть замещен 1 или 2 F, и NHC_{1,3}алкила, при этом указанный C_{1,3}алкил необязательно замещен 1-3 F и необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из OCH₃ и циклопропила;

R⁶ выбран из циклопропила, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-ила или C₁₋₄алкила, при этом указанный C₁₋₄алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из OCH₃ или циклопропила;

R⁷ выбран из H, Cl или CH₃;

R⁸ представляет собой из -NH(C=O)CH₃;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно, когда R¹ представляет собой изопропил или 1-циклопропилэтил. Также предпочтительно, когда R² представляет собой NHR⁴, R⁴ представляет собой SO₂R⁶ и R⁶ представляет собой CH₃. Также предпочтительно, когда R² представляет собой SO₂R⁵ и R⁵ представляет собой CH₃ или NHCH₃.

Предпочтительными соединениями являются соединения, выбранные из:

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{4-метил-5-[7-(метилсульфонил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{7-(ацетиламино)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

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

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(диметилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-

4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

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

N-(5-{7-(циклобутилсульфамоил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{4-метил-5-[7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(циклопропилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(этилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

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)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(3,3-дифторциклобутил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{4-метил-5-[1-оксо-2-(пропан-2-ил)-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(метилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(пропилсульфонил)амино]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(этилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{7-[(трет-бутилсульфонил)амино]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(4-хлор-5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{5-[2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{5-[2-трет-бутил-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

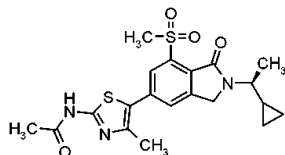
N-(4-метил-5-{7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{7-[(3-цианофенил)сульфамоил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{7-[(3-цианофенил)сульфамоил]-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида

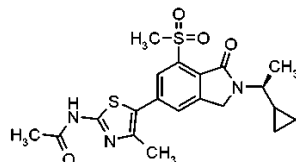
и их фармацевтически приемлемых солей.

Также предпочтительным является соединение, которое представляет собой 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 формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

Более предпочтительным является соединение, которое представляет собой 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 формулы



В соответствии с другим аспектом предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрено применение указанного соединения формулы (I) для терапии при лечении нарушений, заболеваний или состояний, реагирующих на ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3Kγ).

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрено применение указанного соединения формулы (I) для лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких посредством ингибирования активности PI3Kγ.

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрено применение указанного соединения формулы (I) для лечения рака или воспалительных расстройств, связанных с ЦНС, посредством ингибирования активности PI3Kγ.

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрено применение указанного соединения формулы (I) в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении астмы или хронического обструктивного заболевания легких, которые реагируют на ингибирование PI3Kγ.

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрено применение указанного соединения формулы (I) в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении и предупреждении рака или расстройств, связанных с ЦНС, которые реагируют на ингибирование PI3Kγ.

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрен способ лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких посредством ингибирования PI3Kγ у пациента, страдающего от указанного заболевания, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (I).

В соответствии с еще одним аспектом предусмотрен способ лечения или снижения риска возникновения рака или расстройств, связанных с ЦНС, посредством ингибирования PI3Kγ, который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (I) представляют собой ингибиторы PI3Kγ. Таким образом, соединения формулы (I) можно применять в качестве лекарственного средства, в частности для нарушений, заболеваний или состояний, реагирующих на ингибирование PI3Kγ, и более конкретно респираторных заболеваний (таких как COPD и астма), расстройств, связанных с ЦНС (таких как MS), или видов рака (таких как панкреатическая интраэпителиальная неоплазия, дуктальная карцинома и рак молочной железы).

В другом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), проявляющие селективность в отношении изоформ PI3K α, β и δ класса 1A.

В другом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), проявляющие по меньшей мере 50-кратную селективность в отношении изоформ PI3K α, β и δ класса 1A, когда активность измеряют в соответствующем анализе ферментативной активности.

В другом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), проявляющие по меньшей мере 100-кратную селективность в отношении изоформ PI3K α, β и δ класса 1A, когда активность измеряют в соответствующем анализе ферментативной активности.

В другом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), проявляющие по меньшей мере 1000-кратную селективность в отношении изоформ PI3K α, β и δ класса 1A, когда активность измеряют в соответствующих анализах ферментативной активности.

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 соединения 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 ингибирование PI3Kγ 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 предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) для применения в терапии, особенно в предупреждении или лечении расстройств, связанных с ЦНС, у млекопитающего, в частности у человека.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) для применения в терапии, особенно в предупреждении или лечении рака 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 дополнительном варианте осуществления предусматривается применение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) для изготовления лекарственного препарата для лечения и предупреждения расстройств, связанных с ЦНС.

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

В еще одном дополнительном варианте осуществления введение соединения формулы (I) или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) приводит к снижению уровней PI3Kγ 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 IC₅₀ менее 100 нмоль/л для PI3Kγ в анализах ферментативной активности, например тест А, описанный ниже. 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: 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.

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

На фиг. 3 показана порошковая рентгеновская дифрактограмма для примера 9: N-{5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(метилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид.

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 следует понимать, что если в настоящем описании группа обозначена как "определенная выше", то указанная группа включает первое встречающееся и самое широкое определение, а также каждое и все остальные определения для данной группы.

Во избежание неоднозначности толкования следует понимать, что в данном описании "C₁₋₄" означает углеродную группу, которая имеет 1, 2, 3 или 4 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 или трет-бутил.

В данном описании, если не указано иное, термин "фармацевтически приемлемый" применяют для характеристики компонента (например, соль, лекарственная форма, или вспомогательное вещество) 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 R¹-R⁸ являются такими, как определено в формуле (I).

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой C₁₋₄алкил.

В дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой изопропил или 1-циклопропилэтил.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой 1-циклопропилэтил.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R¹ представляет собой (1S)-1-циклопропилэтил.

В одном варианте осуществления R² представляет собой NHR⁴.

В дополнительном варианте осуществления R² представляет собой SO₂R⁵.

В одном варианте осуществления R⁵ выбран из NH(3-цианофенил), CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NH(оксетан-3-ил) и NHC₁₋₃алкила, при этом указанный C₁₋₃алкил необязательно замещен 1-3 F и необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из OCH₃ и циклопропила.

В дополнительном варианте осуществления R⁵ представляет собой CH₃ или NHCH₃.

В одном варианте осуществления R⁶ представляет собой CH₃.

В одном варианте осуществления R⁷ представляет собой водород.

В дополнительном варианте осуществления R⁷ представляет собой CH₃.

В еще одном дополнительном варианте осуществления R⁷ представляет собой Cl.

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

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из

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

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{4-метил-5-[7-(метилсульфонил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамойл-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{7-(ацетиламино)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(диметилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(метилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-(циклобутилсульфамоил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{4-метил-5-[7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(циклопропилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(этилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 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)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(3,3-дифторциклобутил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{4-метил-5-[1-оксо-2-(пропан-2-ил)-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(метилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(пропилсульфонил)амино]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(этилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-[(трет-бутилсульфонил)амино]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(4-хлор-5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{5-[2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(5-{2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{5-[2-трет-бутил-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(4-метил-5-{7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-[(3-цианофенил)сульфамоил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-[(3-цианофенил)сульфамоил]-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида

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 в виде фармацевтических препаратов обладают активностью, в частности ингибиторов активности фосфатидилинозитол-3-киназы гамма, и, таким образом, могут применяться в лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей, включающих астму, включая 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 гиперактивности дыхательных путей; хроническое обструктивное заболевание легких (COPD); бронхит, включая инфекционный и эозинофильный бронхит; эмфизему; бронхоэктаз; кистозный фиброз; саркоидоз; дефицит альфа-1 антитрипсина; 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 тромбические 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-синцитиальным 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.

Кроме того, соединения формулы (I) могут применяться в лечении воспалительных расстройств, связанных с ЦНС, таких как MS.

Кроме того, соединения формулы (I) могут применяться в лечении рака, такого как панкреатическая интраэпителиальная неоплазия, дуктальная карцинома и рак молочной железы.

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 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 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 (включая фармацевтически приемлемые соли) 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, нуждающемуся 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 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 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.

Также предусматривается способ лечения или снижения риска расстройств, связанных с ЦНС (например, MS), который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эф-

фективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Также предусматривается способ лечения или снижения риска рака (например, панкреатической интраэпителиальной неоплазии, дуктальной карциномы и рака молочной железы), который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, определенных выше в данном документе.

Комбинированная терапия

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

В описании настоящего изобретения раскрыта комбинированная терапия, при которой соединение 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.

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

Другой вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с агонистом глюкокортикоидных рецепторов (стероидным или нестероидным).

Еще один вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с селективными агонистами β_2 -адренорецепторов.

Еще один вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с селективным ингибитором PI3K γ .

Еще один вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с антимускариновым средством.

Еще один вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с двойным агонистом β_2 -адренорецепторов/антимускариновым средством.

Еще один вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с антагонистом p38.

Еще один вариант относится к комбинации соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с ингибитором фосфодиэстеразы (PDE) (включая ингибитор PDE4 или ингибитор изоформы PDE4D).

В описании также раскрыта 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 β_2 -адренорецепторов;
- c) селективного ингибитора PI3K γ ;
- d) антимускаринового средства;
- e) антагониста p38 или
- f) антагониста PDE4; как определено выше.

В одном варианте соединения 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, соединения 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 или медицинская помощь), 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 микрограмм на килограмм веса тела (мкг/кг). В качестве альтернативы, если соединение вводят перорально, то затем суточная доза соединения формулы (I) может быть в диапазоне от 0,01 мкг/кг до 100 мкг/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). Тради-

ционные процедуры для выбора и получения подходящих фармацевтических составов описаны, например, в "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 2nd Ed. 2002.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция предпочтительно будет содержать от 0,05 до 99 вес.% (процент по весу), более предпочтительно от 0,05 до 80 вес.%, еще более предпочтительно от 0,10 до 70 вес.% и наиболее предпочтительно от 0,10 до 50 вес.% активного ингредиента, при этом все проценты по весу приведены в пересчете на всю композицию.

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).

Фармацевтические композиции можно вводить местно (например, на кожу или в легкие и/или дыхательные пути) в форме, например, кремов, растворов, суспензий, гептафторалкановых аэрозолей (HFA) и составов в виде сухого порошка, например составы в устройстве для ингаляции, известном как Turbuhaler®; или систематически, например посредством перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, порошков или гранул; или посредством парентерального введения в форме стерильного раствора, суспензии или эмульсии для инъекции (включая внутривенную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую или инфузию); или посредством ректального введения в форме суппозитория.

Для перорального введения соединение формулы (I) может быть смешано со вспомогательным средством (вспомогательными средствами), разбавителем (разбавителями) или носителем (носителями), например лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом; крахмалом, например картофельным крахмалом, кукурузным крахмалом или амилопектином; производным целлюлозы; связующим веществом, например желатином или поливинилпирролидоном; средством, улучшающим распадаемость таблеток, например производным целлюлозы, и/или смазочным средством, например стеаратом магния, стеаратом кальция, полиэтиленгликолем, воском, парафином и т.п., и затем спрессовано в таблетки. Если требуются таблетки с покрытием, то на сердцевину, полученные, как описано выше, можно наносить покрытие с помощью подходящего полимера, растворенного или диспергированного в воде или легколетучем (легколетучих) органическом (органических) растворителе (растворителях). В качестве альтернативы таблетка может быть покрыта с помощью концентрированного сахарного раствора, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и диоксид титана.

Для получения мягких желатиновых капсул соединение формулы (I) может быть смешано, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения с применением фармацевтических вспомогательных веществ, таких как вышеуказанные вспомогательные вещества для таблеток. Также жидкими или полутвердыми составами на основе соединения формулы (I) могут быть заполнены твердые желатиновые капсулы.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть в форме сиропов, растворов или суспензий. Растворы, например, могут содержать соединение формулы (I), при этом остаток представляет собой сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Необязательно такие жидкие препараты могут содержать красители, ароматизаторы, сахарин и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя. Кроме того, другие вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области техники, могут применяться во время приготовления составов для перорального применения.

Получение соединений

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в данных процессах некоторые функциональные группы, такие как гидроксильные или аминокгруппы, в реагентах, возможно, потребуются 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", 4th Ed, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley (2006) и "Protecting Groups", 3rd 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 H₂O, 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 молекул "коформера" в твердом веществе преимущественно взаимодействуют через неионные силы, такие 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 кислотный или основной коформер представляет собой твердое вещество при температуре окружающей среды и отсутствует перенос протона между соединением формулы (I) и таким кислотным или основным коформером или наблюдается лишь частичный перенос протона, то в результате можно получить сокристалл, а не соль коформера и соединения формулы (I). 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, длины связи или углов связи), ЯМР анализ 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 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. Стереизомеры можно разделять с использованием традиционных методик, например хроматографии или фракционной кристаллизации, или стереоизомеры можно получать с помощью стереоселективного синтеза.

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) охватывают любые изотопно меченые (или "меченные радиоизотопом") 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 радионуклидов, которые можно вводить, включают ²H (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 гидролизует 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, ^1H ЯМР спектры регистрировали на спектрометрах Bruker Avance, Avance II или Avance III, выполняя операции при уровне сигнала, составляющем 300, 400, 500 или 600 МГц. В качестве внутренних стандартов использовали центральные пики хлороформа-d (CDCl_3 ; ^1H 7,27 ppm), диметилсульфоксида-d₆ (DMSO-d_6 ; ^1H 2,50 ppm) или метанола-d₄ (CD_3OD ; ^1H 3,31 ppm).

(ii) LCMS проводили при двух режимах: 1) (щелочная среда) колонка BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм) в комбинации с градиентом (2-95% В за 5 мин) буфера на основе водного 46 мМ раствора карбоната аммония/аммония при pH 10 (А) и MeCN (В) при расходе 1,0 мл/мин или 2) (кислая среда) в комбинации с градиентом (5-95% В за 2 мин) воды и TFA (0,05%) (А) и MeCN и TFA (0,05%) при расходе 1,0 мл/мин (В).

(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 (А) и MeCN/0,05% TFA (В) или (основного) MeCN или MeOH (А) и 0,03% аммиак в воде или 0,03% NH_4HCO_3 (В).

(iv) Препаративную SFC проводили с помощью системы Prep100 SFC 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 CO_2 (100 г/мин, 120 бар, 40°C) (А) и MeOH/ NH_3 (20 мМ) или MeOH (5% муравьиная кислота) или MeOH (В).

(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 с 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 0,2° 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.

AcOH	Уксусная кислота
Водн.	Водный
CDCl ₃	Хлороформ- <i>d</i>
CV	Объемы колонки
DCM	Дихлорметан
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
dppf	1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен
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
нас.	Насыщенный
TFA	Трифторуксусная кислота
t _R	Время удерживания

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 (2,43 мл, 22,8 ммоль) добавляли к метил-4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоату (7,8 г, 22,8 ммоль) в MeCN (80 мл). Борную кислоту (1,41 г, 22,8 ммоль) добавляли одной порцией в виде сухого твердого вещества с последующим добавлением карбоната калия (6,3 г, 45,6 ммоль), который добавляли порциями на протяжении 2 мин. Обеспечивали перемешивание смеси при к.т. в течение ночи. Неорганические вещества отфильтровывали, 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. Градиент от 5 до 30% EtOAc в гептане в 12 CV. Продукт собирали с применением длины волны 254 нм. Чистые фракции выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества (2,4 г, 34%).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 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).

Промежуточное соединение 2 (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.

CS₂CO₃ (37,3 г, 114,4 ммоль) добавляли к 5-бром-7-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ону (промежуточному соединению 1, 18 г, 57,2 ммоль), N-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (10,72 г, 68,66 ммоль), тетрафторборату три-трет-бутилфосфония (3,32 г, 11,44 ммоль) и PdOAc₂ (1,28 г, 5,7 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 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 0,2-0,27 (m, 1H), 0,40 (ddd, 2H), 0,52-0,61 (m, 1H), 1,12 (qt, 1H), 1,28 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,5-3,63 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 12,23 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 390; кислота, HPLC tR = 2,031 мин.

Промежуточное соединение 3 (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 2, 20 г, 51,3 ммоль), фенилметантиол (12,74 г, 102,59 ммоль) и 2-метилбутан-2-олат натрия (11,30 г, 102,59 ммоль) в DMF (500 мл) с получением оранжевой суспензии. Реакционную смесь перемешивали в течение 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 г, 73%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 0,12-0,27 (m, 1H), 0,38 (dt, 2H), 0,5-0,64 (m, 1H), 1,01-1,14 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 3,43-3,59 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,34 (qd, 3H), 7,48 (d, 2H), 12,16 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 478; кислота, HPLC tR = 1,177 мин.

Промежуточное соединение 4 (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 3, 10 г, 20,9 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл), MeCN (400 мл) и воде (4 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 промывали с помощью насыщенного NaHCO₃ (100 мл) и насыщенного солевого раствора (200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире и твердое вещество собирали с помощью фильтрации. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (8 г, 84%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 0,28 (dt, 1H), 0,43 (ddp, 2H), 0,52-0,64 (m, 1H), 1,16 (ddq, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,60 (dt, 1H), 4,70 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 12,26 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 454; кислота, HPLC tR = 1,541 мин.

Промежуточные соединения 5-24.

Следующие соединения получали с применением вышеуказанных способов и промежуточных соединений.

<p>Промежуточное соединение 5</p> <p>5-Бром-7-хлор-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-индол-1-он</p> <p>Получено с применением способа А</p> <p>Амин: коммерческий</p> <p>Промежуточное соединение: коммерческое</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,28 (d, 6H), 4,27 (s, 2H), 4,63 (ddd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).</p> <p>масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 288; кислота, HPLC tR = 1,484 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 6</p> <p>5-Бром-7-хлор-2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-индол-1-он</p> <p>Получено с применением способа А</p> <p>Амин: коммерческий</p> <p>Промежуточное соединение: коммерческое</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,47 - 0,53 (2H, m), 0,58 (2H, ddd), 1,39 - 1,48 (1H, m), 1,48 (6H, s), 4,51 - 4,58 (2H, m), 7,46 - 7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 330,2, кислота, HPLC tR = 1,06</p>
<p>Промежуточное соединение 7</p> <p>5-Бром-7-хлор-2-[(2<i>S</i>)-3,3-диметилбутан-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-индол-1-он</p> <p>Получено с применением способа А</p> <p>Амин: коммерческий</p> <p>Промежуточное соединение: коммерческое</p> <p>¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,00 (s, 9H), 1,24 (d, 3H), 4,36 (q, 1H), 4,36 - 4,42 (ABq, 2H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 1H).</p>
<p>Промежуточное соединение 8</p> <p>5-Бром-2-<i>tert</i>-бутил-7-хлор-2,3-дигидро-1<i>H</i>-индол-1-он</p> <p>Получено с применением способа А</p> <p>Амин: коммерческий</p> <p>Промежуточное соединение: коммерческое</p> <p>¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,46 (s, 9H), 4,54 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (s, 1H).</p>

<p>масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 303,9, кислота, HPLC tR = 1,63</p>
<p>Промежуточное соединение 9 5-Бром-7-хлор-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он Получено с применением способа А Амин: коммерческий Промежуточное соединение: коммерческое 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,47 (d, 3H), 4,42 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 5,02 (гептет, 1H), 7,82 - 7,84 (m, 1H), 7,86 - 7,88 (m, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 344; кислота, HPLC tR = 1,150 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 10 N-(5-(7-Хлор-2-изопропил-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилтиазол-2-ил)ацетамид Получено с применением способа В Промежуточное соединение: 5 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,23 (d, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,39 (гептет, 1H), 4,45 (s, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 12,22 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 364,2; кислота, HPLC tR = 1,379 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 11 N-(5-{7-Хлор-2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид Получено с применением способа В Промежуточное соединение: 6 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,40 - 0,53 (m, 4H), 1,38 (s, 6H), 1,48-1,52 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 12,26 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 404,3; кислота, HPLC tR = 0,917 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 12 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 Получено с применением способа В Промежуточное соединение: 7 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 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⁺),</p>

[M+H] ⁺ = 406,2; кислота, HPLC tR = 1,27 мин.
<p>Промежуточное соединение 13 <i>N</i>-[5-(2-<i>трет</i>-Бутил-7-хлор-1-оксо-2,3-дигидро-1<i>H</i>-изоиндол-5-ил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид Получено с применением способа В Промежуточное соединение: 8 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 1,24 (d, 1H), 1,49 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,23 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 378; кислота, HPLC tR = 1,447 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 14 <i>N</i>-(5-{7-Хлор-1-оксо-2-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид Получено с применением способа В Промежуточное соединение: 9 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 1,48 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,47 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 5,01 - 5,07 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 12,24 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 418; кислота, HPLC tR = 1,18 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 15 <i>N</i>-(5-(7-(Бензилтио)-2-изопропил-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилтиазол-2-ил)ацетамид Получено с применением способа С Промежуточное соединение: 10 1H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 1,21 (d, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 4,33-4,38 (m, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 3H), 7,46 - 7,52 (m, 2H), 12,16 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 452,3, кислота, HPLC tR = 1,097 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 16 <i>N</i>-{5-[7-(Бензилсульфанил)-2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1<i>H</i>-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид Получено с применением способа С Промежуточное соединение: 11 масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 492,4; кислота, HPLC tR = 1,243 мин</p>
Промежуточное соединение 17

<p><i>N</i>-[5-[7-Бензилсульфанил-1-оксо-2-[(1<i>S</i>)-1,2,2-триметилпропил]изоиндолин-5-ил]-4-метилтиазол-2-ил]ацетамид</p> <p>Получено с применением способа С</p> <p>Промежуточное соединение: 12</p> <p>¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1,01 (s, 9H), 1,25 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 4,36 (q, 1H), 4,38-4,49 (ABq, 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]⁺ = 494,4; кислота, HPLC tR = 2,47 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 18</p> <p><i>N</i>-[5-(7-Бензилсульфанил-2-трет-бутил-1-оксоизоиндолин-5-ил)-4-метилтиазол-2-ил]ацетамид</p> <p>Получено с применением способа С</p> <p>Промежуточное соединение: 13</p> <p>¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) 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]⁺ = 466; кислота, HPLC tR = 1,582 мин.</p>
<p>Промежуточное соединение 19</p> <p><i>N</i>-(5-{7-(Бензилсульфанил)-1-оксо-2-[(2<i>S</i>)-1,1,1-трифтор-2-пропанил]-2,3-дигидро-1<i>H</i>-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид</p> <p>Получено с применением способа С</p> <p>Промежуточное соединение: 14</p> <p>¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,46 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,27 - 4,5 (m, 3H), 4,63 (d, 1H), 4,95 - 5,01 (m, 1H), 7,21 - 7,42 (m, 5H), 7,49 (d, 2H), 12,18 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 506,1; кислота, HPLC tR = 1,35 мин</p>
<p>Промежуточное соединение 20</p> <p>6-(2-Ацетамидо-4-метилтиазол-5-ил)-2-изопропил-3-оксоизоиндолин-4-сульфонилхлорид</p> <p>Получено с применением способа D</p> <p>Промежуточное соединение: 15</p> <p>¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (d, 6H), 2,16 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,43 (septet, 1H), 4,56 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 12,24 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ =</p>

428,2, кислота, HPLC tR = 1,71 мин
Промежуточное соединение 21 6-(2-Ацетиламино-4-метилтиазол-5-ил)-2-(1-циклопропил-1-метилэтил)-3-оксоизоиндолин-4-сульфонилхлорид Получено с применением способа D Промежуточное соединение: 16 масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺ = 468,3, кислота, HPLC tR = 0,915 мин
Промежуточное соединение 22 6-(2-Ацетиламино-4-метилтиазол-5-ил)-3-оксо-2-[(1S)-1,2,2-триметилпропил]изоиндолин-4-сульфонилхлорид Получено с применением способа D Промежуточное соединение: 17 масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺ = 470,2; кислота, HPLC tR = 1,31 мин
Промежуточное соединение 23 6-(2-Ацетиламино-4-метилтиазол-5-ил)-2-трет-бутил-3-оксоизоиндолин-4-сульфонилхлорид Получено с применением способа D Амин: коммерческий Промежуточное соединение: 18 масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺ = 442,0 кислота, HPLC tR = 1,478 мин
Промежуточное соединение 24 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 Получено с применением способа D Промежуточное соединение: 19 1H-ЯМР (500 МГц, CD ₂ Cl ₂) δ 1,60 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 5,20 (гептет, 1H), 7,88 - 7,98 (m, 1H), 8,25 (d, 1H). масса/заряд (ES+), [M+H] ⁺ = 482,0; кислота, HPLC tR = 1,20 мин

Промежуточное соединение 25.

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 ко 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 2, 250 мг, 0,64 ммоль) в сухом DMF (5 мл). Сосуд закупоривали и помещали в алюминиевый блок при 100°C. Реакционную смесь перемешивали на протяжении ночи. Через 16 ч исходное вещество все еще присутствовало в реакционной смеси, и добавляли дополнительное количество метантиолата натрия (200 мг, 2,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение еще 6 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой. Образовавшиеся твердые вещества отфильтровывали, промывали с помощью воды и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 55%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 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);

ES (M+H)⁺ = 402,1, основание, HPLC tR = 1,64 мин

Промежуточное соединение 26.

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 с одним горлышком, продуваемую в инертной атмосфере, и нагревали при 120°C в течение 5,5 ч. После этого реакционную смесь фильтровали через целит, который промывали с помощью этилацетата. Органический растворитель промывали два раза с помощью воды, солевого раствора, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме 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, 94%)

в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 0,20 (tt, 1H), 0,31-0,43 (m, 2H), 0,51-0,59 (m, 1H), 1,04-1,12 (m, 1H), 1,24 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,45-3,54 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H).

Промежуточное соединение 27.

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

m-CPBA (4,62 г, 26,79 ммоль) добавляли к 5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ону (промежуточному соединению 26, 3,8 г, 11,65 ммоль) в DCM (50 мл) в атмосфере азота и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (200 мл) и последовательно промывали с помощью насыщенного NaHCO_3 (2×150 мл) и насыщенного солевого раствора (150 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_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 (3,1 г, 74%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 0,21 - 0,3 (m, 1H), 0,36 -0,48 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 1H), 1,10-1,18 (m, 1H), 1,29 (d, 3H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,24-8,29 (m, 1H);

ES (M+H) $^+$ = 360,1, кислота, HPLC tR = 0,81 мин.

Промежуточное соединение 28.

5-Бром-7-хлор-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

Пропан-2-амин (3,28 г, 55,49 ммоль) добавляли по каплям к метил-4-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоату (19 г, 55,49 ммоль) в диоксане (200 мл) при 25°C в течение периода 30 мин в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°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 (7 г, 44%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,21 (d, 6H), 4,37 (гептет, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,72-7,74 (m, 1H), 7,8-7,82 (m, 1H);

масса/заряд (ES $^+$), [M+H] $^+$ = 288; кислота, HPLC tR = 1,484 мин.

Промежуточное соединение 29.

5-Бром-7-(метилсульфонил)-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-бром-7-хлор-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 28, 1 г, 3,47 ммоль, 1,00 экв.), MeSNa (610 мг, 8,7 ммоль, 4 экв.) и безводный 1,4-диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 6 ч при 110°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали. К данному раствору добавляли воду. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Получали указанное в заголовке соединения (800 мг, 77%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,19 (d, 6H), 2,46 (s, 3H), 4,32 (гептет, 1H), 4,38 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H);

масса/заряд (ES $^+$) [M+H] $^+$ = 300 и 302, кислота, HPLC tR = 1,77 мин.

Промежуточное соединение 30.

5-Бром-7-(метилсульфонил)-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-бром-7-(метилсульфонил)-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 29, 1 г, 3,33 ммоль, 1,00 экв.) и хлороформ (10 мл). К данному раствору медленно добавляли m-CPBA (1,4 г, 8,11 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 25°C. Полученный раствор гасили посредством добавления насыщенного NaHSO_3 и перемешивали в течение 30 мин. К данному раствору добавляли водный раствор бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Получали указанное в заголовке соединения (800 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 1,25 (d, 6H), 3,62 (s, 3H), 4,41 (гептет, 1H), 4,54 (s, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,22-8,25 (m, 1H);

масса/заряд (ES $^+$) [M+H] $^+$ = 332 и 334, кислота, HPLC tR = 1,32 мин.

Промежуточное соединение 31.

7-(Бензилсульфонил)-5-бром-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-бром-7-хлор-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 28, 1 г, 3,47 ммоль, 1,00 экв.), фенилметантиол (860 мг, 6,92 ммоль, 2,00 экв.), [(2-метилбутан-2-ил)окси]натрий (760 мг, 6,90 ммоль, 2,00 экв.), диоксан (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Добавляли воду и раствор экстрагировали с помощью DCM. Органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир

(1/6). Продукт концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 1,29 (d, 6H), 4,29 (s, 2H), 4,65 (гептет, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,57 (s, 1H);
масса/заряд (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378$, основание, HPLC tR = 2,37 мин.

Промежуточное соединение 32.

6-Бром-3-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 7-(бензилсульфанил)-5-бром-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 31, 200 мг, 0,53 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (4,1 мл, AcOH (0,6 мл) и воду (0,4 мл). Раствор охлаждали до 5°C и добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (210 мг, 1,07 ммоль, 2,00 экв.) при 5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, охлаждали на водяной/ледяной бане, а затем в течение 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат продукта концентрировали под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (200 мг) в виде твердого вещества.

Масса/заряд (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 354$, кислота, HPLC tR = 1,04 мин.

Промежуточное соединение 33.

6-Бром-N-метил-3-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали метанамин (2 M в THF, 0,55 мл, 1 ммоль, 2 экв.), 6-бром-3-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид (промежуточное соединение 32, 200 мг, 0,57 ммоль) в DCM (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при к.т. К смеси добавляли воду. Полученный раствор экстрагировали с помощью DCM и органические слои объединяли. Полученный раствор концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 85%) в виде белого твердого вещества.

Масса/заряд (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 349$, кислота, HPLC tR = 1,47 мин.

Промежуточное соединение 34.

N-Метил-3-оксо-2-(пропан-2-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 6-бром-N-метил-3-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид (промежуточное соединение 33, 500 мг, 1,44 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (730 мг, 2,87 ммоль), KOAc (422 мг, 4,30 ммоль), диоксан (5 мл), Pd(PPh₃)₄ (165 мг, 0,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток наносили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:4). Получали неочищенное указанное в заголовке соединение (400 мг) в виде желтого твердого вещества.

Масса/заряд (ES+) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 313$, кислота, HPLC tR = 0,81 мин.

Промежуточное соединение 35.

7-(Бензилсульфанил)-5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он.

В 500-мл круглодонную колбу помещали (S)-5-бром-7-хлор-2-(1-циклопропилэтил)изоиндолин-1-он (промежуточное соединение 1, 2,5 г, 7,95 ммоль), фенилметантиол (1,97 г, 15,9 ммоль) и 2-метилбутан-2-олат натрия (1,75 г, 15,9 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) с получением оранжевой суспензии. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 110°C. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт добавляли в колонку с силикагелем и элюировали с помощью DCM/EtOAc (5/1). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 37%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 0,29-0,49 (m, 3H), 0,54-0,67 (m, 1H), 0,89-1,04 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 3,69 (dq, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,32 (dd, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 2H);

масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404$; кислота, HPLC tR = 1,271 мин.

Промежуточное соединение 36.

6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид.

Сульфурилдихлорид (3,44 мл, 42,25 ммоль) добавляли к воде (0,76 мл, 42,2 ммоль), 7-(бензилсульфанил)-5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ону (промежуточному соединению 35, 4,25 г, 10,56 ммоль) и уксусной кислоте (2,6 мл, 52,8 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,76 г, 94%) в виде твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 0,28-0,53 (m, 3H), 0,61-0,74 (m, 1H), 0,98-1,05 (m, 1H), 1,37 (d, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 7,91-7,99 (m, 1H), 8,27 (d, 1H);

масса/заряд (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380$; кислота, HPLC tR = 1,612 мин

Промежуточное соединение 37.

6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

7-(Бензилсульфанил)-5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 35, 2,54 г, 6,31 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл). Добавляли воду (5 мл) и уксусную кислоту (8 мл) и реакционную смесь охлаждали в ледяной бане при перемешивании до приблизительно 5°C, после которого добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (2,114 г, 10,73 ммоль) порциями на протяжении приблизительно 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, а затем выпаривали. Остаток разделяли между DCM и 50 мл воды. Водную фазу повторно экстрагировали два раза с помощью DCM и объединенные органические фазы промывали с помощью 10% Na₂S₂O₃, высушивали над MgSO₄ и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в сухом THF (50 мл) и добавляли по каплям к перемешиваемой смеси 35% MeNH₂ в этаноле (5 мл) и THF (20 мл). Немедленно начинал образовываться белый осадок. Смесь перемешивали в течение 1 ч при к.т. и последовательно выпаривали. Остаток перемешивали с водой (55 мл) в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали, промывали два раза небольшими порциями воды и перекристаллизовывали из этанола.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,39 (m, 2H), 0,49 (tt, 1H), 0,68 (tt, 1H), 1,01 (dtd, 1H), 1,36 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 3,71-3,81 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,59 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,21 (d, 1H);

масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 374,8; основание, HPLC tR = 1,514 мин.

Промежуточное соединение 38.

6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N,N-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 6-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид (промежуточное соединение 36, 400 мг, 1,06 ммоль) и DCM (3 мл). Добавляли по каплям диметиламин в DCM (0,1 г, 2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Полученный раствор разбавляли с помощью H₂O. Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Получали неочищенное указанное в заголовке соединение (0,4 г) в виде твердого вещества.

Масса/заряд (ES+) [M+H]⁺ = 389, кислота, HPLC tR = 1,52 мин.

Промежуточное соединение 39.

6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксоизоиндолин-4-сульфонамид.

6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид (промежуточное соединение 36, 1,204 г, 3,18 ммоль), количественно определенный на предыдущей стадии, растворяли в диоксане (25 мл) и охлаждали до 0°C в ледяной бане. Образовывалась взвесь и к ней добавляли 30% водн. раствор гидроксида аммония (32 мл, 246,5 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. в течение ночи. Добавляли воду и продукт экстрагировали с помощью DCM. Органическое вещество высушивали с применением фазового сепаратора и концентрировали in vacuo с получением неочищенного продукта (0,4 г).

Масса/заряд (ES+) [M+H]⁺ = 361, основание, HPLC tR = 1,52 мин.

Промежуточное соединение 40.

2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид.

PdCl₂(dppf) (1,451 г, 1,98 ммоль) добавляли к 6-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамиду (промежуточному соединению 37, 7,4 г, 19,83 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (10,07 г, 39,65 ммоль) и ацетату калия (5,84 г, 59,48 ммоль) в 1,4-диоксане (200 мл) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (300 мл) и промывали два раза водой (350 мл) и насыщенным соевым раствором (300 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (градиент элюирования от 0 до 30% EtOAc в петролейном эфире). Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (7,0 г, 84%) в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,34-0,55 (m, 3H), 0,63-0,75 (m, 1H), 1,05 (tt, 1H), 1,25-1,30 (m, 3H), 1,38 (s, 12H), 2,53-2,73 (m, 3H), 3,79 (dq, 1H), 4,44-4,70 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,51 (s, 1H);

масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 421; кислота, HPLC tR = 1,665 мин

Промежуточное соединение 41.

{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(диметилсульфамойл)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил} бороновая кислота.

В 100-мл круглодонную колбу помещали 6-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N,N-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид (промежуточное соединение 38, 400 мг, 1,03 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (340 мг), KOAc (330 мг, 3,36 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (50 мг, 0,04 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 110°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток на-

носили на колонку с силикагелем со смесью этилацетат/петролейный эфир (1:3). Получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 82%) в виде твердого вещества.

Масса/заряд (ES+) [M+H]⁺ = 353, кислота, HPLC tR = 0,88 мин.

Промежуточное соединение 42.

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

Cs₂CO₃ (4,14 г, 12,71 ммоль) добавляли к 5-бром-7-хлор-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-ону (промежуточному соединению 1, 2 г, 6,36 ммоль), N-(тиазол-2-ил)ацетамиду (1,085 г, 7,63 ммоль), тетрафторборату три-трет-бутилфосфония (0,369 г, 1,27 ммоль) и PdOAc₂ (0,143 г, 0,64 ммоль) в DMF (30 мл). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. и охлаждали до к.т. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 75%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,24 (dt, 1H), 0,40 (dt, 2H), 0,58 (dt, 1H), 1,03-1,19 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 3,47-3,73 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 7,77-7,78 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 12,33 (s, 1H);

масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 376,2; кислота, HPLC tR = 1,464 мин.

Промежуточное соединение 43.

(3aS,6R)-5-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновая кислота.

(S)-N-((4-Бромфуран-2-ил)метил)-1-циклопропилэтанамин (20,37 г, 83,44 ммоль) и фуран-2,5-дион (9,00 г, 91,78 ммоль) смешивали в толуоле (170 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок, который образовывался, собирали с помощью фильтрации и промывали с помощью диэтилового эфира. Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (24,4 г, 85%). Материал применяли на следующей стадии без очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,23-0,39 (m, 2H), 0,43-0,53 (m, 1H), 0,57-0,68 (m, 1H), 0,83-0,93 (m, 1H), 1,22, (d, 1,5H), 1,26 (d, 1,5H), 2,98-3,11 (m, 2H), 3,46-3,59 (m, 2H), 3,86 (d, 0,5H), 3,93 (d, 0,5H), 3,96 (d, 0,5H), 4,03 (d, 0,5H), 5,18 (s, 0,5H), 5,20 (s, 0,5H), 6,53 (s, 0,5H), 6,55 (s, 0,5H).

Промежуточное соединение 44.

6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоновая кислота.

(3aS,6R)-5-Бром-2-((S)-1-циклопропилэтил)-1-оксо-1,2,3,6,7,7a-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 43, 10 г, 29,22 ммоль) растворяли в диоксане (200 мл) и к ней добавляли BF₃·OEt₂ (14,81 мл, 116,9 ммоль) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до комнатной температуры, разбавляли с помощью DCM и промывали солевым раствором. Органический слой разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали in vacuo. Остаток растирали в порошок с метанолом. Полученное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали метанолом с получением указанного в заголовке соединения (6,65 г, 70%) в виде грязно-белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,37-0,43 (m, 1H), 0,43-0,5 (m, 1H), 0,49-0,59 (m, 1H), 0,68-0,78 (m, 1H), 0,99-1,13 (m, 1H), 1,43 (d, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 1H перекрыт.

Промежуточное соединение 45.

.7-Амино-5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он

Дифенилфосфорилиазид (0,5 мл, 2,3 ммоль) добавляли к суспензии 6-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-карбоновой кислоты (промежуточному соединению 44, 0,5 г, 1,5 ммоль) и триэтиламина (0,32 мл, 2,3 ммоль) в трет-бутаноле (8 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0-3% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли DCM (2 мл) и добавляли TFA (2 мл, 12,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и остаток разделяли между DCM и нас. водн. NaHCO₃. Слои разделяли и DCM удаляли in vacuo. Остаток растирали в порошок с MeCN и получали твердое вещество. Данное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали с помощью MeCN. Указанное в заголовке соединение (0,37 г, 83%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 0,3-0,42 (m, 2H), 0,43-0,49 (m, 1H), 0,59-0,67 (m, 1H), 0,91-1,04 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 3,61-3,7 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,88 (d, 1H).

Промежуточное соединение 46.

N-{6-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил}ацетамид.

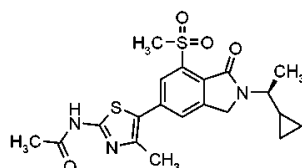
К раствору 7-амино-5-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-она (промежуточного соединения 45, 200 мг, 0,68 ммоль) и триэтиламина (0,189 мл, 1,36 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли ацетилхлорид (0,058 мл, 0,81 ммоль). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Фазы разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и DCM удаляли *in vacuo*. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 20% EtOAc в гептане. Указанное в заголовке соединение (118 мг, 52%) получали в виде твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,3-0,55 (m, 3H), 0,61-0,74 (m, 1H), 0,94-1,09 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 3,56-3,74 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,39 (s, 1H).

Примеры

Пример 1.

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



m-CPBA (3,33 г, 19,3 ммоль) добавляли к N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамиду (промежуточному соединению 25, 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 NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, 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, 0,03% NH₄HCO₃, подвижная фаза В: MeCN; расход: 30 мл/мин.; градиент: от 25% В до 75% В за 8 мин; 254 нм. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 36%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,24-0,29 (m, 1H), 0,38-0,46 (m, 2H), 0,57-0,62 (m, 1H), 1,11-1,19 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,59-3,65 (m, 4H), 4,70 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 12,30 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 433,9; основание, HPLC tR = 2,553 мин

С помощью XRPD обнаружили, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 1. Положения характеристических пиков перечислены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Пять характеристических пиков для примера 1, форма А

°2-тета	Относительная интенсивность
13,7	vs
18,1	vs
18,3	str
22,2	vs
25,1	str

Таблица 2

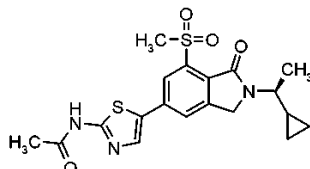
Десять характеристических пиков для примера 1, форма А

°2-тета	Относительная интенсивность
9,0	med
10,1	w
12,4	w
13,7	vs

17,1	med
18,1	vs
18,3	str
20,2	str
22,2	vs
25,1	str

Пример 2.

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



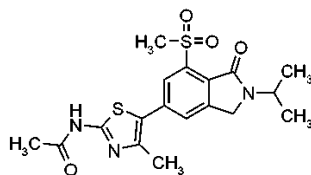
5-Бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 27, 1,03 г, 2,88 ммоль), N-(тиазол-2-ил)ацетамид (0,573 г, 4,03 ммоль) и DMF (14 мл) добавляли все вместе в 100 мл 3-горлую колбу, и дегазировали, и заполняли азотом 3 раза. Ацетат палладия (24,2 мг, 0,11 ммоль) и тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (75,1 мг, 0,26 ммоль) добавляли к реакционной смеси и нагревали при 100°C в течение ночи при перемешивании. Обеспечивали достижение реакционной смесью комнатной температуры и затем добавляли по каплям к водному раствору (200 мл) при перемешивании с последующей экстракцией с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в EtOAc, перемешиваемом в течение некоторого времени, а затем твердое вещество собирали с помощью фильтрации с отсасыванием. Твердое вещество промывали с помощью EtOAc/диэтилового эфира и высушивали на воздухе с получением 0,59 г продукта в виде желтого порошка. Остаток растворяли в дихлорметане, загружали в колонку с силикагелем и выполняли хроматографический анализ посредством элюирования с помощью 100 мл DCM, затем с помощью 2-пропанола (0-20%) в 500 мл DCM и затем 2-пропанола (20-100%) в 150 мл DCM. Соединение собирали при 320 нм. Фракции, содержащие чистый продукт, выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,87 г, 72%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,24-0,3 (m, 1H), 0,41 (dddd, 2H), 0,56-0,63 (m, 1H), 1,12-1,18 (m, 1H), 1,31 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 8,09 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 12,37 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 420,2; кислота, HPLC tR = 1,51 мин.

Пример 3.

N-{4-Метил-5-[7-(метилсульфонил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид



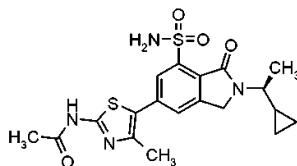
В 100-мл круглодонную колбу помещали 5-бром-7-метансульфонил-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (промежуточное соединение 30, 250 мг, 0,75 ммоль), N-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (130 мг, 0,83 ммоль), Cs₂CO₃ (492 мг, 1,51 ммоль), Pd(OAc)₂ (17 мг, 0,08 ммоль), DMF (5 мл), тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (44 мг, 0,15 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 110°C на масляной бане в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали и добавляли воду. Полученный раствор экстрагировали с помощью дихлорметана и объединенные органические слои высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: X Bridge C18, 19 ×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода/0,05% FA, подвижная фаза В: MeCN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30% В до 70% В за 10 мин.; 254 нм. Получали указанное в заголовке соединение (40 мг, 1%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,35 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 4,51-4,68 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,17 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 408, HPLC tR = 2,24 мин.

Пример 4.

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



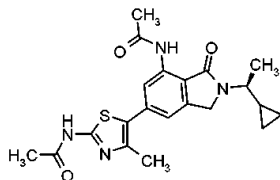
В 100 мл круглодонной колбе 6-[2-(ацетиламино)-4-метил-1,3-тиазол-5-ил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонилхлорид (промежуточное соединение 4, 2,0 г, 4,41 ммоль) и гидрат аммиака (5,15 г, 44,06 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) с получением желтой суспензии. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода/0,03% NH₃. Подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30% В до 70% В за 10 мин.; 254 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (0,89 г, 46%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,21-0,31 (m, 1H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,60-0,63 (m, 1H), 1,14-1,23 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,33-3,67 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,73 (br s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 12,29 (br s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 435; кислота, HPLC tR = 1,356 мин.

Пример 5.

N-(5-{7-(Ацетиламино)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



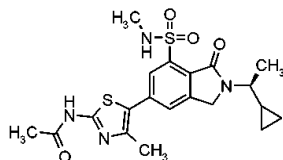
Смесь N-{6-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-ил}ацетамида (промежуточного соединения 46, 110 мг, 0,33 ммоль), N-(4-метилтиазол-2-ил)ацетамида (56,1 мг, 0,36 ммоль), Cs₂CO₃ (213 мг, 0,65 ммоль), тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (18,93 мг, 0,07 ммоль) и ацетата палладия(II) (7,32 мг, 0,03 ммоль) в DMF (2 мл) дегазировали и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли нас. NaHCO₃ и EtOAc, после чего органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы фильтровали через картридж фазового сепаратора и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью SFC, хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 мМ. Колонка: Phenomenex Luna HILIC, 5 мкм, 30×250 мм с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 30%).

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,18-0,27 (m, 1H), 0,33-0,46 (m, 2H), 0,53-0,62 (m, 1H), 1,07-1,18 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,48-3,58 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 10,31 (s, 1H), 12,18 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 413.

Пример 6 (Способ E).

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



Метанамин в THF (2 М, 22 мл, 44 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 4, 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 с градиентом элюирования 30-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 91%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,22-0,34 (1H, m), 0,44 (2H, m), 0,61 (1H, m), 1,17 (1H, m), 1,33 (3H, d), 2,18 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,53 (2H, s), 3,66 (1H, dq), 4,75 (2H, s), 5,67 (1H, s), 7,59 (1H, q), 7,88 (1H, d),

8,02 (1H, d), 12,31 (1H, s);

масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 449; кислота, HPLC tR = 0,867 мин.

С помощью XRPD обнаружили, что твердый остаток был кристаллическим, и его типичная дифрактограмма приведена на фиг. 2. Положения характеристических пиков перечислены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Пять характеристических пиков
для примера 6, форма А

°2-тета	Относительная интенсивность
9,5	vs
11,9	vs
16,1	med
19,0	str
20,6	str

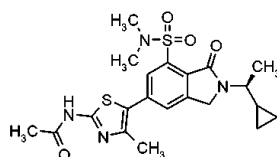
Таблица 4

Десять характеристических пиков
для примера 6, форма А

°2-тета	Относительная интенсивность
9,5	vs
11,9	vs
14,8	w
15,4	vw
16,1	med
19,0	str
20,6	str
20,9	med
21,8	vw
23,8	w

Пример 7 (Способ F).

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



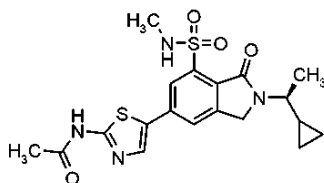
В 100-мл круглодонную колбу помещали {2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(диметилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}бороновую кислоту (промежуточное соединение 41, 300 мг, 0,85 ммоль), N-(5-бром-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид (134 мг, 0,57 ммоль), K₃PO₄ (360 мг, 1,70 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (50 мг, 0,07 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл), воду (1 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 110°C в атмосфере азота. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC при следующих условиях: колонка: X Bridge C18, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода/0,05% FA, подвижная фаза В: MeCN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30% В до 70% В за 10 мин; 254 нм. Получали указанное в заголовке соединение (13 мг, 5%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 0,30-0,80 (m, 4H), 1,15-1,30 (m, 1H), 1,41 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,90 (s, 6H), 3,60-3,81 (m, 1H), 4,68-4,90 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H);

масса/заряд (ES+) [M+H]⁺ = 463, кислота, HPLC tR = 1,38 мин.

Пример 8 (Способ G).

N-(5-{2-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



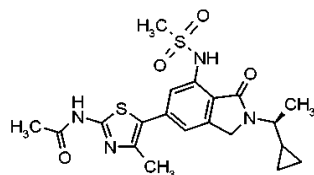
N-(Тиазол-2-ил)ацетамид (64 мг, 0,45 ммоль), 6-бром-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид (промежуточное соединение 37, 130 мг, 0,35 ммоль), Cs₂CO₃ (227 мг, 0,70 ммоль) и тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (20 мг, 0,07 ммоль) и PdOAc₂ (8 мг, 0,03 ммоль) добавляли в колбу, которую герметично закрывали пробкой и помещали под вакуум, а затем продували азотом. Добавляли DMF, нагревали до 110°C и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, целит промывали с помощью DCM и фильтрат собирали и промывали с помощью воды и NH₄Cl (водн.). Органическую фазу отделяли и водные фазы экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в DCM и добавляли 100 мг Pd-акцептора MP-TMT (Agilent) (загрузка 0,6 ммоль/г), и смесь перемешивали на протяжении ночи. Суспензию фильтровали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC при следующих условиях: градиент 5-95% MeCN в 0,2% NH₃, pH 10. Колонка: Waters XBridge C18, ODB 5 мкм, 30×150 мм.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,23-0,31 (m, 1H), 0,37-0,49 (m, 2H), 0,57-0,62 (m, 1H), 1,13-1,20 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 3,63 (dq, 1H), 4,72 (s, 2H), 7,60 (q, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,15-8,16 (m, 2H), 12,37 (s, 1H), 1 отклик метила перекрыт под растворителем;

масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 435, кислота, HPLC tR = 1,50 мин.

Пример 9 (Способ H).

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



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 2, 2 г, 5,13 ммоль), метансульфонамид (1,464 г, 15,39 ммоль), трет-бутоксид натрия (1340 мл, 15,39 ммоль), PdOAc₂ (0,115 г, 0,51 ммоль) и ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (0,479 г, 1,13 ммоль) смешивали в DMF (60 мл). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 7 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через подушку целита. 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. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: RP X Bridge C18, 19*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: MeCN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 5% В до 70% В за 8 мин.; 254 нм. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 52%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,21-0,27 (m, 1H), 0,36-0,45 (m, 2H), 0,55-0,61 (m, 1H), 1,1-1,18 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,5-3,56 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 12,20 (s, 1H);

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 449; кислота, HPLC tR = 2,037 мин.

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

Таблица 5
Пять характеристических пиков
для примера 9, форма А

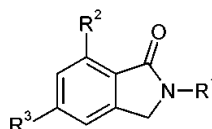
θ -тета	Относительная интенсивность
9,6	str
19,3	vs
20,4	med
20,7	w
25,8	w

Таблица 6
Десять характеристических пиков
для примера 9, форма А

θ -тета	Относительная интенсивность
8,7	vw
9,6	str
14,8	vw
17,9	vw
18,3	w
19,3	vs
20,4	med
20,7	w
21,0	vw
25,8	w

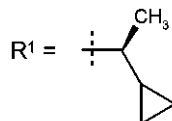
Примеры 10-37.

Следующие соединения получали с применением вышеуказанных способов и промежуточных соединений.



Пример 10

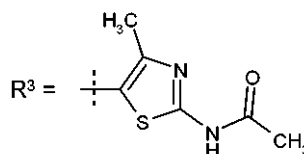
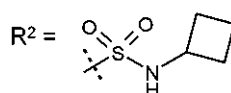
N-(5-{7-(Циклобутилсульфамонил)-2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение: 4

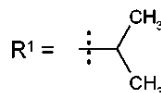


¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,21 - 0,32 (m, 1H), 0,35 - 0,48 (m, 2H), 0,53 - 0,65

(m, 1H), 1,02 - 1,27 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 1,35 - 1,93 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 12,31 (s, 1H).
масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 489, HPLC tR = 1,698 мин.

Пример 11

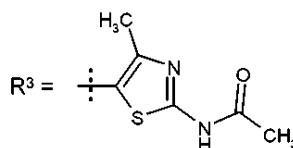
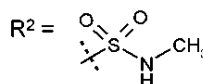
N-{4-Метил-5-[7-(метилсульфамонил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид



Получен с применением способа F

Амин: коммерческий

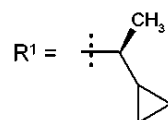
Промежуточное соединение: 34



¹H-ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 1,35 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 4,59-4,62 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺) [M+H]⁺ = 423,3, HPLC tR = 1,55 мин.

Пример 12

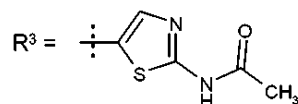
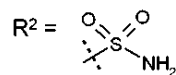
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамонил-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа G

Амин: коммерческий

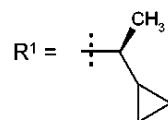
Промежуточное соединение: 39



масса/заряд (ES^+) $[M+H]^+ = 421,1$, кислота, HPLC $tR = 1,48$ мин

Пример 13

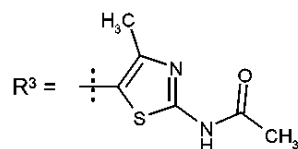
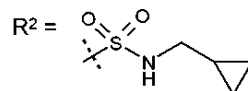
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфамонил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изонидол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение: 4

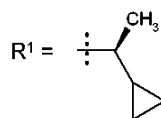


1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 25 °C) δ 0,19 - 0,79 (m, 8H), 1,16 - 1,86 (m, 2H), 1,33 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (br, 1H), 7,99 (s, 1H). масса/заряд (ES^+), $[M+H]^+ = 489$, кислота,

HPLC tR = 1,664 мин.

Пример 14

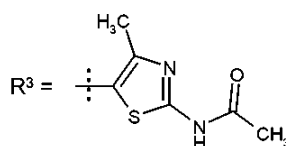
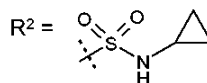
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-(циклопропилсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

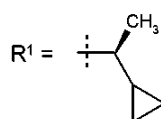
Промежуточное соединение: 4



1*H*-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25 °C) δ 0,20 - 0,30 (m, 1H), 0,36 - 0,61 (m, 7H), 1,12 - 1,83 (m, 1H), 1,02 - 1,32 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,17 - 2,25 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,63 - 3,65 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,02 (s, 2H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 475; кислота, HPLC tR = 1,60 мин

Пример 15

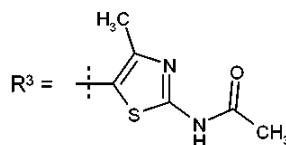
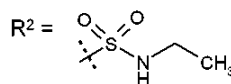
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-(этилсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

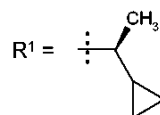
Промежуточное соединение: 4



1*H*-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 25 °C) δ 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), 3,63 - 3,68 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 7,75 (br, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 12,11 (br s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 463; кислота, HPLC tR = 1,572 мин

Пример 16

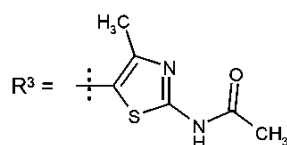
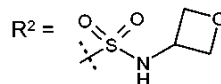
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-(оксетан-3-илсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

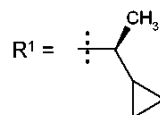
Промежуточное соединение: 4



¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 25 °C) δ 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⁺), [M+H]⁺ = 491; кислота, HPLC t_R = 1,422 мин

Пример 17

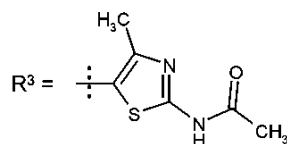
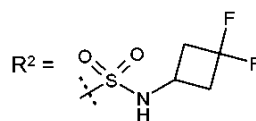
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(3,3-дифторциклобутил)сульфамойл]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

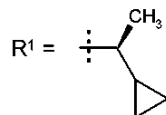
Промежуточное соединение: 4



¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, 25 °C) δ 0,21 - 0,32 (m, 1H), 0,35 - 0,48 (m, 2H), 0,53 - 0,65 (m, 1H), 1,15 - 1,24 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,39 (s, 5H), 2,73 - 2,81 (m, 2H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 12,30 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 525; кислота, HPLC tR = 3,052 мин

Пример 18

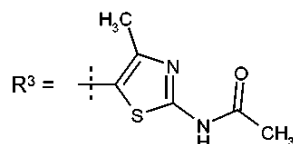
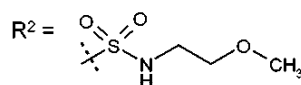
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфамонил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изондолол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Е

Амин: коммерческий

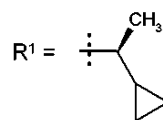
Промежуточное соединение: 4



¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,21 - 0,32 (m, 1H), 0,35 - 0,48 (m, 2H), 0,53 - 0,65 (m, 1H), 1,14 - 1,20 (m, 1H), 1,34 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,06 - 3,21 (m, 2H), 3,21 - 3,31 (m, 2H), 3,63 - 3,66 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 7,84 - 7,89 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 12,27 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 493; кислота, HPLC tR = 1,496 мин

Пример 19

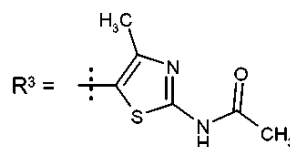
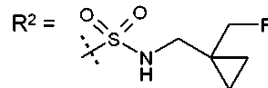
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-([1-(фторметил)циклопропил]метил)сульфамонил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изондолол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

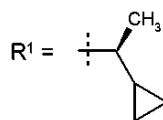
Промежуточное соединение: 4



¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,23 - 0,30 (m, 1H), 0,40 - 0,53 (m, 6H), 0,56 - 0,65 (m, 1H), 1,11 - 1,22 (m, 1H), 1,36 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,76 - 2,80 (m, 2H), 3,56 - 3,69 (m, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 1H), 4,25 - 4,35 (m, 1H) 4,76 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,98 - 7,99 (m, 2H), 12,31 (br s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 521,4; кислота, HPLC tR = 1,658 мин

Пример 20

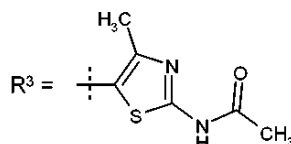
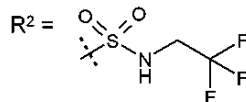
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамил]-2,3-дигидро-1*H*-изондолол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

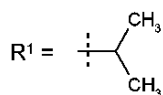
Промежуточное соединение: 4



¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,35 (m, 1H), 0,45 (m, 2H), 0,65 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,90 (dd, 2H), 4,75 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,15 (br, 1H), 12,30 (br s, 1H). масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 517,15; кислота, HPLC tR = 3,671 мин

Пример 21

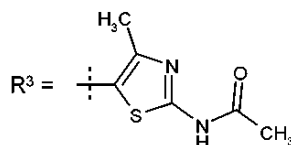
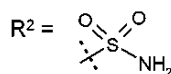
N-{4-Метил-5-[1-оксо-2-(пропан-2-ил)-7-сульфамойл-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение: 20

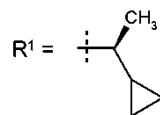


¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,30 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (s, 2H),

4,64 (s, 2H), 4,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,28 (d, 6H). масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 408,9; основание, HPLC tR = 1,380 мин

Пример 22

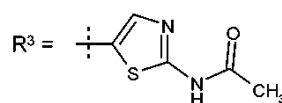
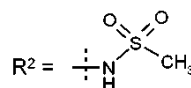
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(метилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изондол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

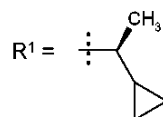
Промежуточное соединение: 42



¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,21 - 0,27 (m, 1H), 0,35 - 0,46 (m, 2H), 0,54 - 0,61 (m, 1H), 1,14 (dt, 1H), 1,30 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,48 - 3,56 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 12,31 (s, 1H). масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 435

Пример 23

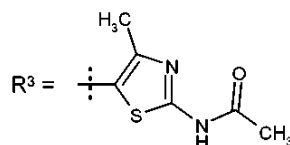
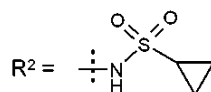
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(циклопропилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изондол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

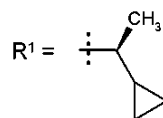
Промежуточное соединение: 2



масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 475,15$

Пример 24

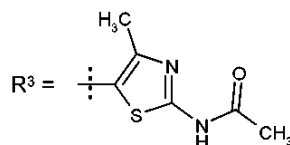
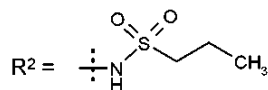
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(пропилсульфонил)амино]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение: 2

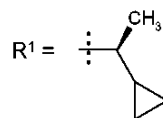


¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,17 - 0,29 (m, 1H), 0,40 (dtt, 2H), 0,51 - 0,63 (m, 1H), 0,94 (t, 3H), 1,13 (ddt, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,72 (h, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,51 - 3,59 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).

масса/заряд (ES+), $[M+H]^+ = 477,8$

Пример 25

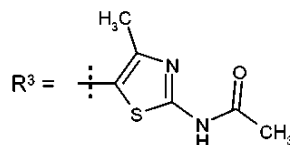
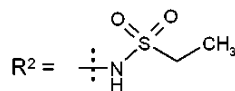
N-(5-{2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(этилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

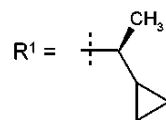
Промежуточное соединение: 2



¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,08 – 0,27 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,49 – 0,66 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,23 (t, 3H), 1,30 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,49 – 3,59 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 12,20 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 463,15

Пример 26

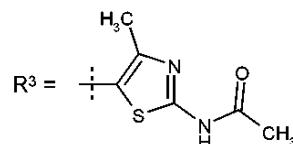
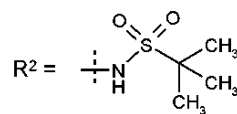
N-(5-{7-[(*tert*-Бутилсульфонил)амино]-2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

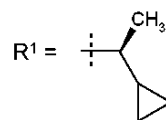
Промежуточное соединение: 2



¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,26 (dq, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,58 (m, 1H), 1,12 – 1,16 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 1,36 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,51 – 3,61 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 12,20 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 491,18

Пример 27

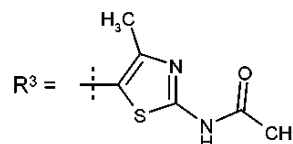
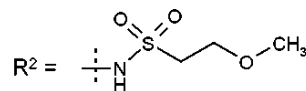
N-[5-(2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[[2-метоксиэтил]сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изондолол-5-ил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение: 2

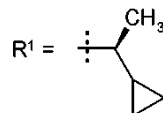


¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,24 (m, 1H), 0,40 (m, 2H), 0,5 – 0,67 (m, 1H), 1,14

(m, 1H), 1,30 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,46 – 3,57 (m, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).
 масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 493,16

Пример 28

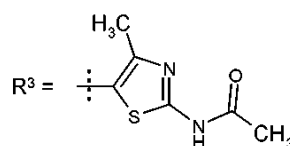
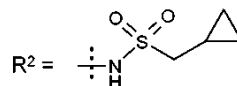
N-[5-(2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-ил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид



Получен с применением способа Н

Амин: коммерческий

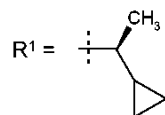
Промежуточное соединение: 2



¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,2 – 0,28 (m, 3H), 0,40 (m, 2H), 0,45 – 0,53 (m, 2H), 0,57 (m, 1H), 1,01 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 1,30 (d, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,53 – 3,58 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 9,67 (s, 1H), 12,21 (s, 1H).
 масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 489,16

Пример 29

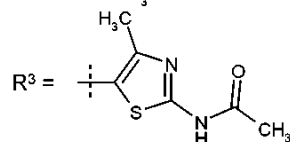
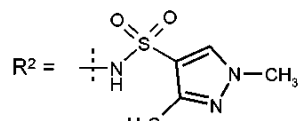
N-[5-(2-[(1*S*)-1-Циклопропилэтил]-7-[(1,3-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-ил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид



Получен с применением способа H

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение: 2

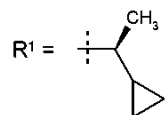


¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,14 – 0,3 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,5 – 0,6 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,28 (d, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,45 – 3,58 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 7,31 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,22 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 529,17

Пример 30

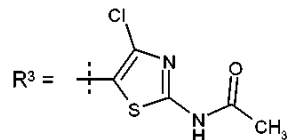
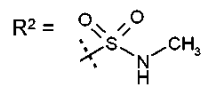
N-(4-Хлор-5-{2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа G

Амин: коммерческий

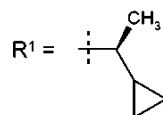
Промежуточное соединение: 37



¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,30 (m, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,61 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,73 - 3,57 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 7,57 (q, 1H), 8,27 - 8,07 (m, 2H), 12,70 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 469,20; кислота, HPLC tR = 1,627 мин

Пример 31

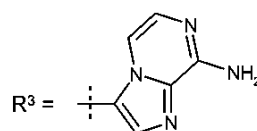
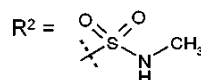
6-(8-Аминоимидазо[1,2-а]пирозин-3-ил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-N-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-4-сульфонамид



Получен с применением способа F

Амин: коммерческий

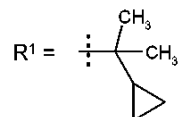
Промежуточное соединение: 40



¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,31 (d, 1H), 0,47 (d, 2H), 0,62 (d, 1H), 1,23 (d, 1H), 1,36 (d, 3H), 2,55 (d, 3H), 8,24 (s, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 7,08 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,08 (s, 1H). масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 426,9; основание, HPLC tR = 2,048 мин

Пример 32

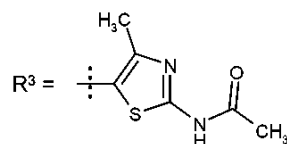
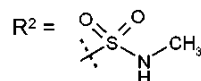
N-{5-[2-(2-Циклопропилпропан-2-ил)-7-(метилсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид



Получен с применением способа E

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение 21

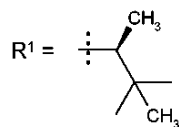


¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,48 - 0,50 (m, 4H), 1,42 (s, 6H), 1,52 - 1,56 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 7,61 (q, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 12,32 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 463,0; основание, HPLC tR = 3,691 мин

Пример 33

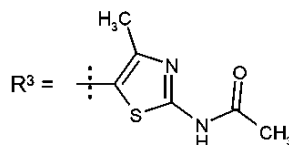
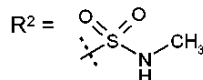
N-(5-{2-[(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил]-7-(метилсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид



Получен с применением способа Е

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение 22

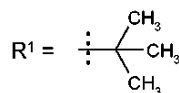


¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,96 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 4,22 (q, 1H), 4,71 (s, 2H), 7,60 (q, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 12,30 (s, 1H) 3H с под пиком от растворителя.

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 465,3; кислота, HPLC tR = 1,24 мин

Пример 34

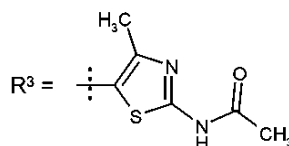
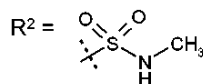
N-{5-[2-*tert*-Бутил-7-(метилсульфамонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изонидол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамид



Получен с применением способа Е

Амин: коммерческий

Промежуточное соединение 23

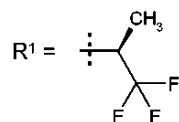


¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,54 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).

масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 437; кислота, HPLC tR = 0,855 мин

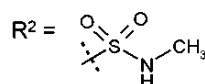
Пример 35

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

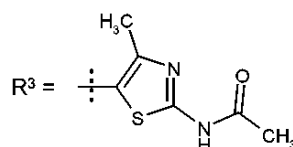


Получен с применением способа E

Амин: коммерческий



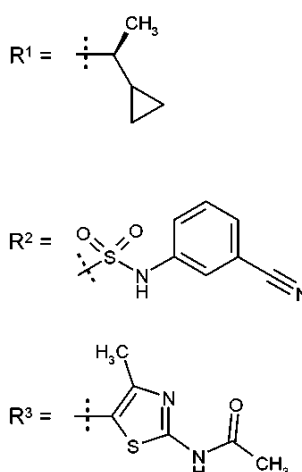
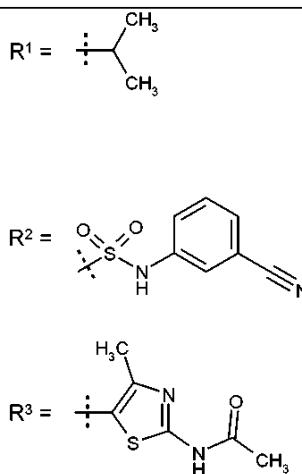
Промежуточное соединение 24



¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 1,52 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,53 (d, 3H), 4,62 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,10 (p, 1H), 7,17 (q, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 12,33 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -73,46. масса/заряд (ES⁺), [M+H]⁺ = 477; кислота, HPLC tR = 1,11 мин.

Пример 36

N-(5-{7-[(3-Цианофенил)сульфамонил]-2-[(1*S*)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1*H*-изондол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид

<p>Получен с применением способа E Амин: коммерческий Промежуточное соединение 4</p>	 <p>1H-ЯМР (300 МГц, CD3OD) δ 0,42 - 0,61 (m, 3H), 0,69 - 0,77 (m, 1H), 1,17 - 1,26 (m, 1H), 1,46 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,77 - 4,82 (m, 1H), 4,67 - 4,81 (m, 2H), 7,39 - 7,50 (m, 4H), 7,90 (s, 1H), 7,97 (s, 1H). масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 536; кислота, HPLC tR = 1,755 мин.</p>
<p>Пример 37 <i>N</i>-(5-{7-[(3-Цианофенил)сульфамойл]-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1<i>H</i>-изондолол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамид</p>	
<p>Получен с применением способа E Амин: коммерческий Промежуточное соединение 20</p>	 <p>1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d6) δ 12,30 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,58 - 4,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,29 (d, 6H). масса/заряд (ES+), [M+H]⁺ = 510,1; кислота, HPLC tR = 2,13 мин.</p>

Фармакологическая активность

Тест А. Анализ ферментативной активности в отношении рекомбинантной PI3K γ человека.

Активность рекомбинантной PI3K γ человека (aa144-1102)-6His 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 MgCl₂, 0,05% CHAPS, 20 мкМ АТР, 80 мкМ DiC₈-PIP₂ и 1,2 нМ PI3K γ . 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) и определяли pIC₅₀ с применением логистического уравнения с 4 параметрами в стандартной процедуре нелинейной аппроксимации кривой. Ингибиторы предварительно инкубировали обычным способом с 3 мкл PI3K γ 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 обнаружением добавляли 6 мкл реагента для выявления киназы ADP-Glo и планшеты считывали в ридере для микропланшетов с применением Luminescence Filter.

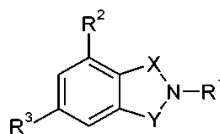
Полученные результаты показаны в табл. 7.

Таблица 7

Пример	Активность РІЗКγ, pIC ₅₀
1	9,1
2	9,0
3	8,8
4	9,2
5	9,0
6	9,1
7	9,1
8	9,0
9	9,2
10	8,9
11	8,8
12	8,9
13	9,0
14	9,0
15	9,4
16	9,2
17	8,9
18	9,0
19	9,4
20	9,2
21	8,9
22	9,1
23	9,2
24	9,0
25	9,1
26	9,0
27	9,0
28	9,1
29	8,9
30	8,9
31	8,7
32	9,0
33	8,8
34	8,8
35	9,0
36	9,3
37	9,0

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



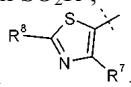
(I)

где X представляет собой C(O);

Y представляет собой -CH₂-;

R¹ представляет собой (3,3-диметилбутан-2-ил) или C₁₋₄алкил, при этом указанный C₁₋₄алкил необязательно замещен циклопропилом и необязательно замещен 1, 2 или 3 F;

R² выбран из NHR⁴ или SO₂R⁵;



R³ представляет собой

R⁴ представляет собой C(O)CH₃ или SO₂R⁶;

R⁵ выбран из NH(3-цианофенил), CH₃, N(CH₃)₂, NH₂, NH(оксетан-3-ил), NHC_{3,4}циклоалкила, при этом указанный циклоалкил может быть замещен 1 или 2 F, и NHC_{1,3}алкила, при этом указанный C_{1,3}алкил необязательно замещен 1-3 F и необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из OCH₃ и циклопропила;

R⁶ выбран из циклопропила, 1,3-диметил-1H-пиразол-4-ила или C₁₋₄алкила, при этом указанный C₁₋₄алкил необязательно замещен 1 заместителем, независимо выбранным из OCH₃ или циклопропила;

R⁷ выбран из H, Cl или CH₃;

R⁸ представляет собой из -NH(C=O)CH₃,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой изопропил или 1-циклопропилэтил, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где

R² представляет собой NHR⁴;

R⁴ представляет собой SO₂R⁶;

R⁶ представляет собой CH₃,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где

R² представляет собой SO₂R⁵;

R⁵ представляет собой CH₃ или NHCH₃,

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение формулы (I) по п.1, выбранное из

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфонил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-{4-метил-5-[7-(метилсульфонил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{7-(ацетиламино)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

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

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(диметилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

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

N-(5-{7-(циклобутилсульфамоил)-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

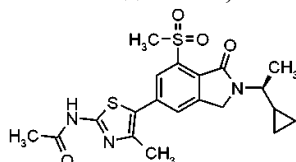
N-{4-метил-5-[7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,

N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(циклопропилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(этилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 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)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(3,3-дифторциклобутил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфамоил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2,2,2-трифторэтил)сульфамоил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{4-метил-5-[1-оксо-2-(пропан-2-ил)-7-сульфамоил-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(метилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-7-[(пропилсульфонил)амино]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(этилсульфонил)амино]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-[(трет-бутилсульфонил)амино]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(2-метоксиэтил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(циклопропилметил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-[5-(2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-[(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил]амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(4-хлор-5-{2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{5-[2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(5-{2-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-{5-[2-трет-бутил-7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил]-4-метил-1,3-тиазол-2-ил}ацетамида,
 N-(4-метил-5-{7-(метилсульфамоил)-1-оксо-2-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-[(3-цианофенил)сульфамоил]-2-[(1S)-1-циклопропилэтил]-1-оксо-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида,
 N-(5-{7-[(3-цианофенил)сульфамоил]-1-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-5-ил}-4-метил-1,3-тиазол-2-ил)ацетамида

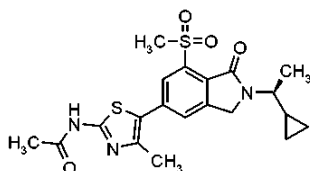
и их фармацевтически приемлемых солей.

6. Соединение по любому из пп.1-4, которое представляет собой 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 формулы



или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение по любому из пп.1-4, которое представляет собой 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 формулы



8. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, разбавитель или носитель.

9. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 для терапии при лечении нарушений, заболеваний или состояний, реагирующих на ингибирование фосфатидилинозитол-3-киназы гамма (PI3K γ).

10. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 для лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких посредством ингибирования активности PI3K γ .

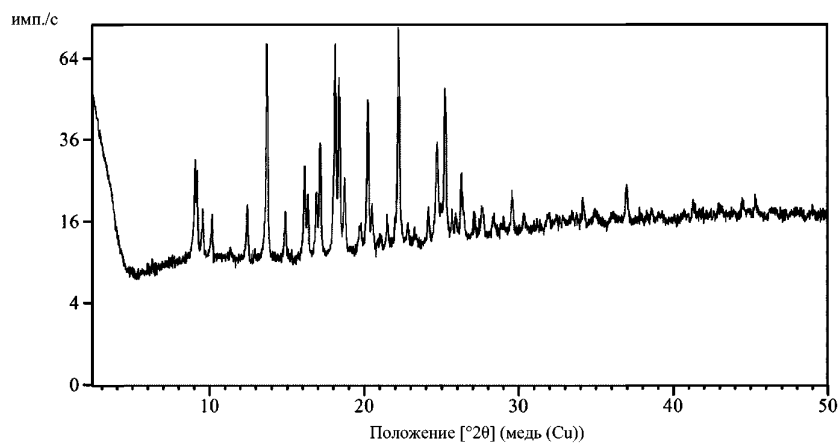
11. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 для лечения рака или воспалительных расстройств, связанных с ЦНС, посредством ингибирования активности PI3K γ .

12. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении астмы или хронического обструктивного заболевания легких, которые реагируют на ингибирование PI3K γ .

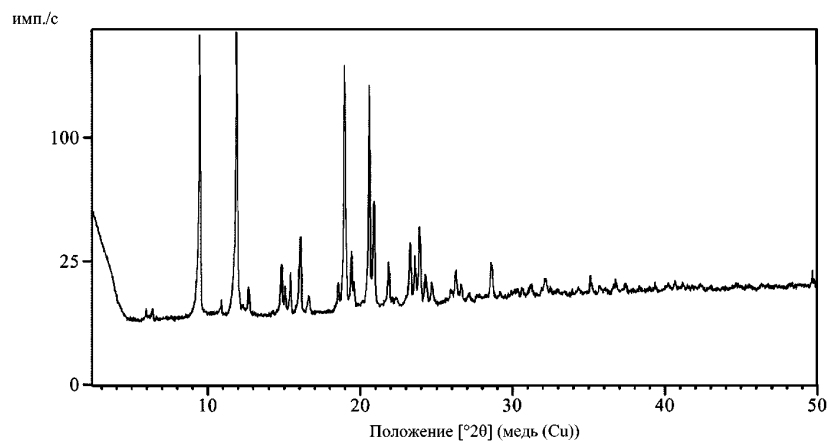
13. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении и предупреждении рака или расстройств, связанных с ЦНС, которые реагируют на ингибирование PI3K γ .

14. Способ лечения астмы или хронического обструктивного заболевания легких посредством ингибирования PI3K γ у пациента, страдающего от указанного заболевания, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-7.

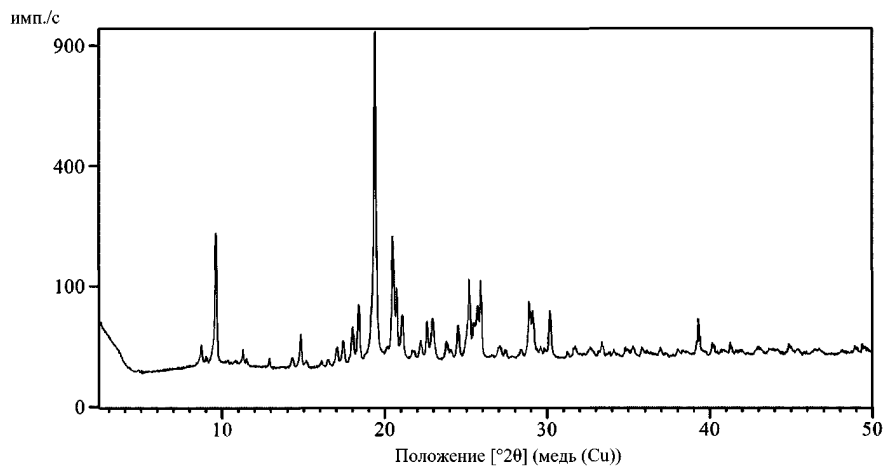
15. Способ лечения или снижения риска возникновения рака или расстройств, связанных с ЦНС, посредством ингибирования PI3K γ , который предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-7.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3