

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

(22) Дата подачи заявки
2016.12.14

(51) Int. Cl. C07D 407/06 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
A61K 31/4035 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИЗОИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/267391

(32) 2015.12.15

(33) US

(86) PCT/EP2016/080885

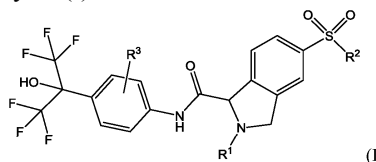
(87) WO 2017/102784 2017.06.22

(71) Заявитель:
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)

(72) Изобретатель:
Левер Сара, Нарьес Франк, Ольссон
Ройне Ингемар, Вон Берг Стефан (SE)

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

(57) В данном описании предусмотрены соедине-
ние формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль; способ
получения такого соединения и применение тако-
го соединения в лечении болезненного состояния,
опосредованного ROR γ и/или ROR γ t.

ИЗОИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Данное описание относится к ариламидным соединениям, обладающим фармацевтической активностью, к способам получения таких соединений, к 5 фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к применению таких соединений в качестве активных терапевтических средств.

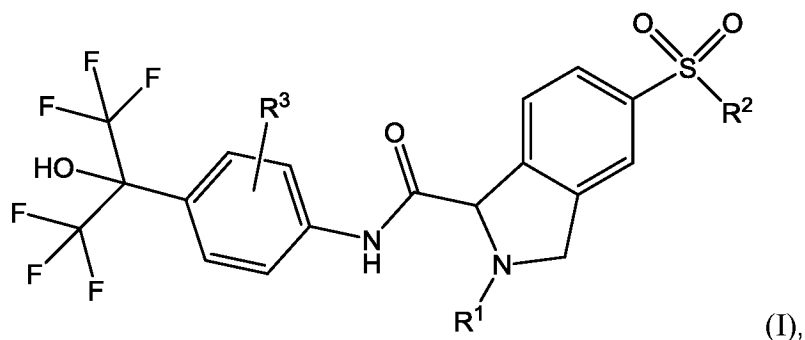
Родственные рецептору ретиноевой кислоты орфанные рецепторы (ROR) представляют собой семейство транскрипционных факторов, которое относится к суперсемейству ядерных рецепторов. Семейство состоит из трех генов: RORA, 10 RORB и RORC, все из которых экспрессируют более чем одну изоформу белка (Jetten, AM; Kurebayashi, S; Ueda, E. (2006) *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*69:205-47). RORC (также известный как ROR γ или NR1F3) транслируется в две основные изоформы белка, большая часть аминокислотной последовательности которых является общей, в том числе лигандсвязывающий домен, но отличается по длине N- 15 терминального конца на 21 аминокислоту. Две изоформы экспрессируются дифференциально. Более длинная форма (ROR γ) обнаруживается во многих тканях, таких как печеночная, почечная, мышечная, и в некоторых клетках гемопозитического происхождения, тогда как более короткая форма (ROR γ t) экспрессируется в тимусе и клетках иммунной системы (He, YW; Deftos, ML; Ojala, 20 EW; Bevan, MJ (1998) *Immunity* 9(6):797-806). Было показано, что ROR γ t необходим для дифференцировки и функционирования клеток Th17 и координирует экспрессию IL17 во многих иммунных клетках (Ivanov, II; McKenzie, BS; Zhou, L; Littman, DR *et al.* (2006) *Cell* 126:1121-1133). Клетки Th17 представляют собой субпопуляцию Т-хелперных клеток, которые продуцируют IL17, IL22 и другие цитокины. Они 25 приобретают свой фенотип Th17 посредством локального воздействия комбинации цитокинов, как, например, TGF β , IL1 β и IL23. Медиаторы и транскрипционные факторы, которые необходимы для их дифференцировки, поляризации и эффекторной функции, обозначаются как ось Th17, при этом ось Th17 включает другие типы клеток, которые продуцируют такие же цитокины (и соответствующие 30 рецепторы), как, например, врожденные лимфоидные клетки (ILC) и $\gamma\delta$ -Т-клетки.

Связанная с биологическими процессами ось Th17 была вовлечена в патологию многих заболеваний человека с иммунным компонентом или аутоиммунной патологии, таких как псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, астма, хроническое обструктивное заболевание легких, язвенный колит, болезнь

Крона, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, реакция "трансплантат против хозяина", системная красная волчанка, волчаночный нефрит, инсулинозависимый сахарный диабет I типа, а также рак (Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W (2011) *Trends Immunol.* 32(12):603-11; Bartlett, HS; Million, RP (2015) *Nat. Rev. Drug Discovery* 14:11-12). Многие из этих заболеваний имеют общие генетические связи с генами, содержащимися в оси Th17 (Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ (2014) *Nat. Rev. Immunol.* 14(9):585-600).

ROR γ t расположен в центре оси Th17, поскольку он необходим для функционирования клеток Th17 и регулирует продуцирование цитокинов и связанные биологические процессы во многих других типах клеток. Учитывая центральную роль ROR γ t, целесообразной является регуляция активности ROR γ t в качестве средства лечения заболеваний, при которых нарушена ось Th17. Соответственно, существует необходимость в новых терапевтических средствах, которые модулируют ROR γ t.

Вкратце, в данном описании описаны, в частности, соединение формулы (I):



где

R¹ представляет собой H или (CO)R⁴;

R² представляет собой C₁₋₆алкил, циклопропил, CH₂-циклопропил, или NR⁵R⁶,

где указанный C₁₋₆алкил необязательно замещен OH или C₁₋₆алкокси, и указанный CH₂-циклопропил необязательно замещен галогеном, OH, CN или C₁₋₆алкокси;

R³ представляет собой H, C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, галоген или CN;

R⁴ представляет собой:

- H;
- C₁₋₆алкил, необязательно замещенный (R⁷)_a;
- C₃₋₇циклоалкил, необязательно замещенный галогеном, C₁₋₆алкилом, OH, CN, C₁₋₆алкокси или C₁₋₃алкил-OR⁸;
- гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилом или OH;

- C₁₋₆алкокси или

- NHR¹³;

а равняется 1, 2 или 3;

5 R⁶ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₇циклоалкил;

R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C₁₋₆алкокси, NR⁹R¹⁰, C₃₋₇циклоалкила, гетероциклоалкила и арила, где указанные C₃₋₇циклоалкильная, гетероциклоалкильная или арильная группы необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, CN, OH, C₁₋₆алкокси и NR¹¹R¹²;

R¹³ представляет собой H, C₁₋₆алкил или C₃₋₇циклоалкил;

каждый из R⁵, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ и R¹² независимо представляет собой H или C₁₋₆алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

15 В данном описании также описаны, в частности, фармацевтические композиции, которые содержат соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В данном описании также описаны, в частности, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В данном описании также описаны, в частности, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или предупреждения болезненного состояния, опосредованного ROR γ и/или ROR γ t.

25 В данном описании также описано, в частности, применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения болезненного состояния, опосредованного ROR γ и/или ROR γ t.

30 В данном описании также описан, в частности, способ лечения или предупреждения болезненного состояния, опосредованного ROR γ и/или ROR γ t, у млекопитающего, страдающего от указанного заболевания или имеющего риск его развития, который предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Дополнительные аспекты описания будут очевидны для специалиста в данной области техники после прочтения данного описания.

Соединения в соответствии с данным описанием могут находиться в солевой форме или отличной от солевой форме (т. е. в виде свободного основания), и данное описание охватывает как солевые формы, так и отличные от солевой формы. Соединения, описанные в данном описании, могут образовывать соли присоединения кислоты или соли присоединения основания. В целом, соль присоединения кислоты может быть получена с применением различных неорганических или органических кислот. Такие соли, как правило, могут быть образованы, например, посредством смешивания соединения с кислотой (например, стехиометрического количества кислоты) с применением различных способов, известных из уровня техники. Данное смешивание может происходить в воде, органическом растворителе (например, простом эфире, этилацетате, этаноле, метаноле, изопропанолу или ацетонитрилу) или в водной/органической смеси. В другом аспекте данного описания соли присоединения кислоты представляют собой, например, трифторацетатную соль, муравьинокислую соль, уксуснокислую соль или хлористоводородную соль. В целом, соль присоединения основания может быть получена с применением различных неорганических или органических оснований, например, соль щелочных или щелочноземельных металлов, как, например, натриевая, кальциевая или магниевая соль, или соли других металлов, как, например, калиевая, или цинковая, или аммониевая соль, или соль с органическим основанием, как, например, метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином или морфолином. Специалисту в данной области техники будут известны общие принципы и методики получения фармацевтических солей, такие как описанные, например, в Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

Соединения и соли, описанные в данном описании, содержат один или несколько хиральных (т. е. асимметричных) центров. В тех случаях, когда структура или химическое название в данном описании не указывает на хиральность, предполагается, что структура или название охватывает любой отдельный стереоизомер (т. е. любой отдельный хиральный изомер), соответствующий такой структуре или названию, а также любую смесь стереоизомеров (например, рацемат). В некоторых вариантах осуществления отдельный стереоизомер получают посредством выделения его из смеси изомеров (например, рацемата) с применением, например, хирального хроматографического разделения. В других вариантах

осуществления отдельный стереоизомер получают путем прямого синтеза, например, из хирального исходного материала.

Конкретный энантиомер соединения, описанного в данном документе, может быть более активным, чем другие энантиомеры того же соединения.

5 В соответствии с одним вариантом осуществления предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, которые представляют собой отдельный энантиомер, находящийся в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем ≥ 95 , $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$. Преимущественно отдельный энантиомер находится в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем $\geq 99\%$.

10 В соответствии с другим вариантом осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I), которое представляет собой отдельный энантиомер, находящийся в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем ≥ 95 , $\geq 98\%$ или $\geq 99\%$, или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с одним или несколькими фармацевтически
15 приемлемыми вспомогательными веществами. Преимущественно отдельный энантиомер находится в энантиомерном избытке (% э. и.), составляющем $\geq 99\%$.

В случае твердой кристаллической формы соединение формулы (I) может находиться в форме сокристалла с другой химической структурной единицей, и данное описание охватывает все такие сокристаллы.

20 Соединения в соответствии с данным описанием могут находиться как в форме сольвата (такого как гидрат), так и в несольватированных формах, и данное описание охватывает все такие сольваты.

Соединения и соли, описанные в данном описании, могут находиться в различных таутомерных формах, и данное описание охватывает все такие
25 таутомерные формы. "Таутомеры" представляют собой структурные изомеры, которые находятся в равновесии в результате миграции атома водорода.

Соединения и соли, описанные в данном описании, могут быть изотопно мечеными (или "радиоизотопно мечеными"). В таких случаях один или несколько атомов заменены атомом с атомной массой или массовым числом, отличными от
30 обычно встречающихся в природе атомной массы или массового числа. Данное описание охватывает изотопно меченые формы соединений, раскрытых в данном документе. Примеры изотопов, которые могут быть включены, включают ^2H (также обозначается как "D", дейтерий), ^3H (также обозначается как "T", тритий), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O и ^{36}Cl . Применяемый изотоп будет зависеть от конкретного

применения этого радиоизотопно меченого производного. Например, ^3H или ^{14}C являются часто применимыми для мечения рецептора и конкурентных анализов *in vitro*. ^{11}C является часто применимым для применений в радиовизуализации. В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^3H . В
 5 некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^{14}C . В некоторых вариантах осуществления радионуклид представляет собой ^{11}C .

Если не указано иное, галоген выбран из хлора (Cl), фтора (F), брома (Br) и йода (I), как, например, фтор.

Циклоалкил представляет собой неароматическое карбоциклическое кольцо.
 10 Карбоциклическое кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и может быть соединено или не соединено мостиковой связью. C_{3-7} -циклоалкил представляет собой любое такое карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примером C_{3-7} -циклоалкила является ненасыщенное неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примерами
 15 подходящих циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил, как, например, циклопропил и циклобутил.

Гетероциклоалкил представляет собой 3-9-членное неароматическое моно- или бициклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо
 20 выбранных из атомов азота, кислорода или серы; или его N-оксид, или его S-оксид или S-диоксид. Кольцо может быть насыщенным или ненасыщенным и может быть соединено или не соединено мостиковой связью. Примером гетероциклоалкила является ненасыщенное 4-6-членное неароматическое моноциклическое кольцо, содержащее один гетероатом, независимо выбранный из атомов азота или
 25 кислорода; или его N-оксид. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридирил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиперазинил, как, например, азетидинил, оксетанил, пирролидинил или тетрагидрофуранил, например, оксетанил или тетрагидрофуранил. Во избежание
 30 неоднозначности заместители при гетероциклоалкильном кольце могут быть связаны посредством атома углерода либо гетероатома.

Арил представляет собой ароматическое кольцо, содержащее 6 или 10 атомов углерода. Примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил, как, например, фенил.

Если не указано иное, алкильные, алкокси и галогеналкильные группы, содержащие необходимое число атомов углерода, могут быть разветвленными или неразветвленными. Примеры подходящих C₁₋₆алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил и изогексил, как, например, метил, этил, н-пропил, изопропил и изобутил. Примеры подходящих C₁₋₆алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, изопентокси, н-гексокси, изогексокси, метоксиэтил, метоксипропил, этоксиэтил и метоксибутил, как, например, метокси, этокси, изопропокси и трет-бутокси. Примеры подходящих C₁₋₃алкил-ОН групп включают –CH₂ОН и –CH₂CH₂ОН, как, например, –CH₂ОН.

Во избежание неоднозначности, если несколько заместителей независимо выбраны из данной группы, то выбранные заместители могут предусматривать одинаковые заместители или разные заместители из данной группы. Только в качестве примера, если R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный (R⁷)_a, и если a равняется 2, то два заместителя R⁷ могут быть одинаковыми, например, оба атомами фтора, или могут быть разными, например, один атомом фтора и один ОН.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой H.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой (CO)R⁴.

В одном варианте осуществления R² представляет собой C₁₋₆алкил (необязательно замещенный ОН или C₁₋₆алкокси), циклопропил, незамещенный CH₂-циклопропил или NR⁵R⁶.

В одном варианте осуществления R² представляет собой C₁₋₆алкил (необязательно замещенный ОН или C₁₋₆алкокси) или CH₂-циклопропил (необязательно замещенный галогеном, ОН, CN или C₁₋₆алкокси).

В одном варианте осуществления R² представляет собой C₁₋₆алкил (необязательно замещенный ОН или C₁₋₆алкокси) или CH₂-циклопропил (необязательно замещенный ОН, CN или C₁₋₆алкокси).

В другом варианте осуществления R² представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил или незамещенный CH₂-циклопропил.

В другом варианте осуществления R² представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный ОН или C₁₋₆алкокси.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный ОН, как, например, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ или $-CH_2CH(OH)CH_3$, например, $-CH_2CH_2OH$.

5 В другом варианте осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный C_{1-6} алкокси, как, например, $-CH_2CH_2OCH_3$ или $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, например, $-CH_2CH_2OCH_3$.

10 В другом варианте осуществления R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил, как, например, метил, этил или изопропил. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой незамещенный метил или незамещенный этил. В дополнительном варианте осуществления R^2 представляет собой незамещенный метил.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой циклопропил или CH_2 -циклопропил (необязательно замещенный ОН, CN или C_{1-6} алкокси).

15 В другом варианте осуществления R^2 представляет собой CH_2 -циклопропил (необязательно замещенный галогеном, ОН, CN или C_{1-6} алкокси).

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой CH_2 -циклопропил, замещенный галогеном, как, например, фтором.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой CH_2 -циклопропил (необязательно замещенный ОН, CN или C_{1-6} алкокси).

20 В другом варианте осуществления R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой NR^5R^6 .

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой Н, C_{1-6} алкил или галоген.

25 В другом варианте осуществления R^3 представляет собой Н, метил или фтор.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой Н.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, как, например, метил, этил или изопропил, например, метил.

30 В другом варианте осуществления R^3 представляет собой галоген, например, фтор.

В одном варианте осуществления R^4 представляет собой:

- Н;
- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$;

- C₃₋₇циклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилом, OH, CN, C₁₋₆алкокси или C₁₋₃алкил-OR⁸;
- гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилом или OH; или
- 5 - C₁₋₆алкокси.

В одном варианте осуществления R⁴ представляет собой H.

В одном варианте осуществления R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил, необязательно замещенный (R⁷)_a.

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил. В дополнительном варианте осуществления R⁴ представляет собой незамещенный метил. В дополнительном варианте осуществления R⁴ представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления a равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления a равняется 2 или 3. В другом варианте осуществления a равняется 1.

15 В другом варианте осуществления a равняется 2. В другом варианте осуществления a равняется 3.

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой C₃₋₇циклоалкил (как, например, циклопропил или циклобутил), необязательно замещенный C₁₋₆алкилом, OH, CN, C₁₋₆алкокси или C₁₋₃алкил-OR⁸. В другом варианте осуществления R⁴

20 представляет собой незамещенный C₃₋₇циклоалкил.

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой C₃₋₇циклоалкил (как, например, циклопропил), необязательно замещенный галогеном.

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой циклопропил, необязательно замещенный OH, CN, C₁₋₆алкокси (как, например, метокси или этокси) или C₁₋₃алкил-OR⁸ (как, например, -CH₂OH).

25

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой циклобутанил, необязательно замещенный OH, CN, C₁₋₆алкокси (как, например, метокси или этокси) или C₁₋₃алкил-OR⁸ (как, например, -CH₂OH), например, OH.

В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой гетероциклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилом или OH. В другом варианте осуществления R⁴ представляет собой незамещенный гетероциклоалкил.

30

В дополнительном варианте осуществления R⁴ представляет собой тетрагидрофуранил, необязательно замещенный C₁₋₆алкилом или OH.

В дополнительном варианте осуществления R^4 представляет собой оксетанил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или ОН.

В другом варианте осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси, как, например, метокси, этокси, изопропокси или трет-бутокси, например, метокси.

5 В одном варианте осуществления R^4 представляет собой NHR^{13} .

В одном варианте осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, как, например, метил.

В другом варианте осуществления R^6 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, как, например, циклопропил.

10 В одном варианте осуществления R^7 независимо выбран из группы, состоящей из галогена (как, например, фтора), ОН, CN, C_{1-6} алкокси (как, например, метокси), NR^9R^{10} , C_{3-7} циклоалкила (как, например, циклопропила или циклобутила), гетероциклоалкила (как, например, оксетанила) и арила (как, например, фенила), где указанные C_{3-7} циклоалкильная, гетероциклоалкильная или арильная группы
15 необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, ОН, C_{1-6} алкокси (как, например, метокси) и $NR^{11}R^{12}$.

В другом варианте осуществления R^7 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, ОН, CN, метокси, NH_2 , циклопропила, циклобутила, оксетанила и фенила,
20 где указанные циклопропильная, циклобутильная, оксетанильная или фенильная группы необязательно дополнительно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из CN, ОН, метокси и $NR^{11}R^{12}$.

В другом варианте осуществления R^7 независимо выбран из группы, состоящей из галогена (как, например, фтора) и C_{3-7} циклоалкила (как, например,
25 циклопропила).

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой галоген, как, например, фтор.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой ОН.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой CN.

30 В другом варианте осуществления R^7 представляет собой C_{1-6} алкокси, как, например, метокси или этокси.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой NR^9R^{10} , как, например, $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой C_{3-7} -циклоалкил (как, например, циклопропил или циклобутил), необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами (как, например, 1 или 2 группами, например, 1 группой), независимо выбранными из группы, состоящей из CN, OH, C_{1-6} -алкокси (как, например, метокси) и $NR^{11}R^{12}$ (как, например, $-N(CH_3)_2$). В другом варианте осуществления R^7

представляет собой незамещенный C_{3-7} -циклоалкил.

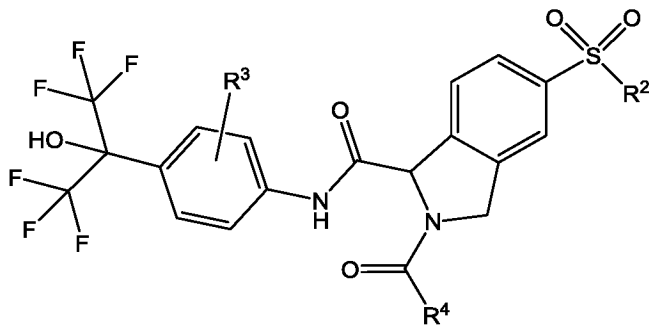
В другом варианте осуществления R^7 представляет собой гетероциклоалкил (как, например, оксетанил), необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами (как, например, 1 или 2 группами, например, 1 группой), независимо выбранными из группы, состоящей из CN, OH, C_{1-6} -алкокси (как, например, метокси) и $NR^{11}R^{12}$. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил.

В другом варианте осуществления R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами (как, например, 1 или 2 группами, например, 1 группой), независимо выбранными из группы, состоящей из CN, OH, галогена, C_{1-6} -алкокси (как, например, метокси) или $NR^{11}R^{12}$. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой незамещенный фенил.

В одном варианте осуществления R^9 и R^{10} независимо представляют собой H или метил.

В одном варианте осуществления R^{11} и R^{12} независимо представляют собой H или метил.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как определено для соединения формулы (I):



25

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой

C₁₋₆алкил, необязательно замещенный ОН или C₁₋₆алкокси, как, например, метил, этил, -CH₂CH₂ОН или -CH₂CH₂ОСН₃.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой циклопропил или СН₂-циклопропил (необязательно замещенный галогеном, ОН, CN
5 или C₁₋₆алкокси), как, например, СН₂-циклопропил (необязательно замещенный ОН, CN или C₁₋₆алкокси).

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой NR⁵R⁶, как, например, -NHR⁶, где R⁶ представляет собой метил или циклопропил.
10

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил или незамещенный СН₂-циклопропил.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный C₁₋₆алкил.
15

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный метил или незамещенный этил.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный метил.
20

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой незамещенный этил.
25

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой циклопропил.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой СН₂-циклопропил, необязательно замещенный галогеном, ОН, CN или C₁₋₆алкокси.
30

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой СН₂-циклопропил, необязательно замещенный ОН, CN или C₁₋₆алкокси.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил.

5 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой - $CH_2CH_2OCH_3$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой - CH_2CH_2OH .

10 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой - $CH_2CH(OH)CH_3$.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой - $NHCH_3$.

15 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой -NH-циклопропил.

20 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил, как, например, метил.

25 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой фтор.

30 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} -алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$. В дополнительном варианте

осуществления а равняется 1 или 2, как, например, 1. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой незамещенный метил. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой незамещенный этил.

5 В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{3-7} циклоалкил (как, например, циклопропил или циклобутил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, OH, CN, C_{1-6} алкокси (как, например, метокси или этокси) или C_{1-3} алкил-OR⁸ (как, например, -CH₂OH). В другом варианте осуществления R^4
10 представляет собой незамещенный C_{3-7} циклоалкил.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой гетероциклоалкил (как, например, оксетанил или тетрагидрофуранил), необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или OH. В другом варианте осуществления
15 R^4 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил.

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкокси (как, например, метокси, этокси, изопропокси или трет-бутокси).

В дополнительном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой
20 NHR^{13} (как, например, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃ или -NH-циклопропил).

В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный OH или C_{1-6} алкокси) или CH₂-циклопропил
25 (необязательно замещенный галогеном, OH, CN или C_{1-6} алкокси); R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный (R^7)_a), C_{3-7} циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, OH, CN, C_{1-6} алкокси или C_{1-3} алкил-OR⁸), гетероциклоалкил (необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или OH) или C_{1-6} алкокси.

30 В одном варианте осуществления предусмотрены соединения формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный OH или C_{1-6} алкокси) или CH₂-циклопропил (необязательно замещенный галогеном, OH, CN или C_{1-6} алкокси); R^3 представляет

собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный $(R^7)_a$) или C_{3-7} циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, OH, CN, C_{1-6} алкокси или C_{1-3} алкил-OR⁸).

5 В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный OH или C_{1-6} алкокси) или CH_2 -циклопропил (необязательно замещенный галогеном, OH, CN или C_{1-6} алкокси); R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

10 В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

15 В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

20 В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный метил или незамещенный этил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

25 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный метил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

30 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный этил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$.

5 В одном варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

10 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

15 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.

20 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный метил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный метил.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный этил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный метил.

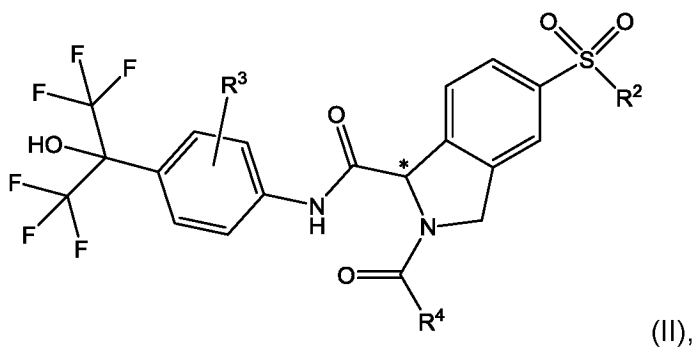
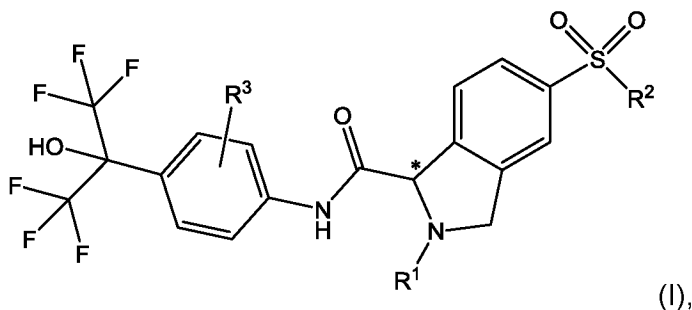
25 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный метил.

30 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный метил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный этил.

В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный этил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный этил.

5 В другом варианте осуществления предусмотрены соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный CH_2 -циклопропил; R^3 представляет собой H; и R^4 представляет собой незамещенный этил.

10 В другом варианте осуществления предусмотрено соединение формулы (I) или формулы (II), которое характеризуется R-стереохимией при атоме углерода, отмеченном звездочкой, как показано ниже:



15 или его фармацевтически приемлемая соль.

Если любой вариант осуществления из данного описания включает группу, которая указана как "необязательно замещенная", то, если не указано иное, указанная группа может быть незамещенной или замещенной 1, 2 или 3 заместителями (как, например, 1 или 2 заместителями, например, 1 заместителем), независимо выбранными из перечня представленных заместителей. Во избежание неоднозначности дополнительный вариант осуществления будет включать такой вариант осуществления, где указанная группа является незамещенной.

20

Если любой вариант осуществления из данного описания включает подвыбор меньшей группы (с применением слов "как, например" или "например"), то во избежание неоднозначности каждая подвыбранная группа представляет дополнительный вариант осуществления.

- 5 Примерами соединения в соответствии с данным описанием являются:
- 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(этилсульфонил)-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 2-[(1-цианоциклопропил)ацетил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[циклопропил(дифтор)ацетил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(этилсульфонил)-2-(3-фторпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-(циклобутилацетил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-(3-цианопропаноил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-

- (тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 2-{1-(диметиламино)циклопропил}ацетил}-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 10 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 этил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
 15 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 20 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 25 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 30

- 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[амино(циклопропил)ацетил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- метил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- 10 2-[циклопропил(дифтор)ацетил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- этил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропан-2-ил]фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-
- 10 (метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(фенилацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-(3-фтор-2-метилпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-
- 25 ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-метилбутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 2-(циклопропилацетил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[(3*S*)-3-фторбутаноил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-(3-фторпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 2-[(1-этоксициклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 2-[(3*R*)-3-фторбутаноил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- пропан-2-ил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-
- 20 5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидрокси-3-метилбутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидрокси-3-метилбутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-3-илацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- 2-[(1-цианоциклопропил)ацетил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 2-(3-цианопропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(транс-3-гидроксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(цис-3-гидроксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3*R*)-3-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3*S*)-3-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
2-ацетил-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
2-ацетил-*N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 *N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 *N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- 2-ацетил-5-(циклопропилсульфамонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 2-ацетил-5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- метил-5-(циклопропилсульфонил)-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 5-(циклопропилсульфонил)-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 (1*R*)-2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- (1*S*)-2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*R*)-2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 (1*S*)-2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 (1*R*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*S*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропан-2-ил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительными примерами соединения в соответствии с данным описанием являются:

- 2-(цианоацетил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[[1-(гидроксиметил)циклопропил]карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метоксибутаноил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 *N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3-метилоксетан-3-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-
- 20 (оксетан-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[(1-фторциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метоксибутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 30 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-метоксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1-²H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-[[1-(1-цианоциклопропил)метил]сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 2-ацетил-5-[[1-(1-цианоциклопропил)метил]сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- метил-5-[[1-(1-цианоциклопропил)метил]сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-
- 30 метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-{{(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксипропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
(*IR*)-2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 15 (*IS*)-2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
(*IR*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1-²H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 (*IS*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1-²H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
(*IR*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(*2R*)-(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 (*IR*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(*2S*)-(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
*N*²-циклопропил-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- 30 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*²-метил-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;

N^2 -этил- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-

(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;

N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;

5 N^2 -циклопропил- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;

5-(циклопропилсульфонил)- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]- N^2 -метил-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;

10 N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]- N^2 -метил-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид; или их фармацевтически приемлемая соль.

Дополнительным признаком является любой из вариантов осуществления, описанных выше, при условии, что любой из конкретных примеров по отдельности исключены. Например, дополнительным признаком является любой из вариантов осуществления, описанных выше, при условии, что любые одно или несколько соединений, выбранных из вышеприведенного перечня примеров соединений в соответствии с данным описанием, по отдельности исключены.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I) с исключением по меньшей мере одного соединения, перечисленного в примерах ниже. Для иллюстрации, в некоторых таких вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I) с исключением соединения, раскрытого в примере X, где X может равняться 1, 2, 3 и т. д. В других вариантах осуществления соединение представляет собой соединение формулы (I) с исключением соединений, раскрытых в примерах Y, где Y может представлять собой любую комбинацию из 1, 2, 3 и т. д.

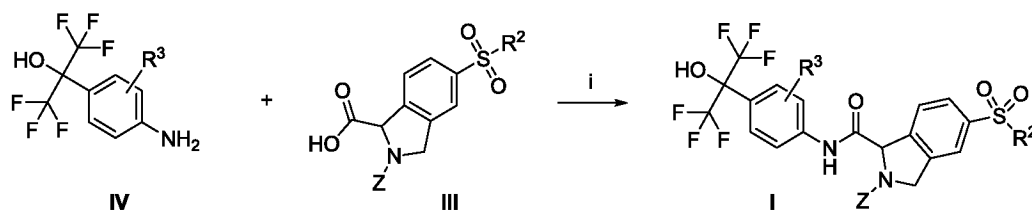
Соединения общей формулы I, описанные в настоящем изобретении, можно легко получить в соответствии со следующими схемами реакций. Кроме того, специалисту в области органической химии будет понятно, что если применяют конкретные условия реакции, то при этом подразумевается, что для достижения аналогичного превращения могут быть применимы и другие подходящие условия реакции, и они, таким образом, включены в настоящее изобретение. Также специалисту в данной области техники будет понятно, что когда схемы синтеза содержат функциональную группу, которая может препятствовать целевой реакции, то могут применяться подходящие защитные группы. Примеры защитных групп см.

в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Edition, John Wiley & Sons, New York, 1999.

Схема 1 представляет собой общую схему реакции для получения соединений формулы (I), где R^2 и R^3 определены выше, и где Z определено ниже.

5 Промежуточное соединение (IV) конденсируют при стандартных условиях образования амидной связи с промежуточным соединением (III). Условия для данного превращения включают без ограничения применение реагентов, таких как EDC и HOBT, HATU и T3P, и его выполнение в растворителях, таких как DCM, этилацетат или DMF, в присутствии оснований, таких как триэтиламин, DMAP, диизопропиловый этиламин (DIPEA) или 2,6-лутидин. Промежуточные соединения (IV) и (III) и описанные реагенты являются коммерчески доступными либо могут
10 быть получены с применением способов, известных специалистам в данной области техники.

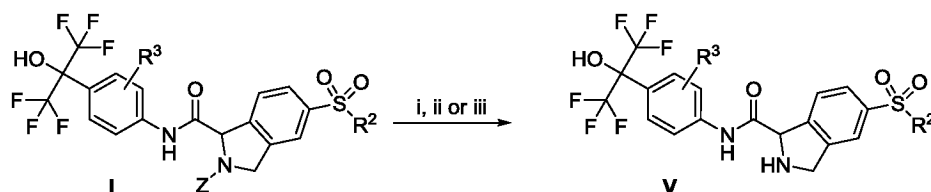
15 Схема 1



Иллюстративные условия: i) EDC, DIPEA, DCM, к. т. или T3P, EtOAc, NEt₃, к. т.

Z представляет собой либо R^1 , который определен выше, за исключением
20 $R^1=H$, что приводит непосредственно к получению соединения формулы (I), либо обычно применяемую группу для защиты амина, такую как без ограничения *трет*-бутилкарбамат (Boc), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc) или бензилкарбамат (Cbz), которую удаляют с получением амина (V), особого случая формулы I, где $R^1=H$, либо в виде свободного основания, либо в виде соли, в зависимости от условий
25 снятия защиты и выделения (схема 2).

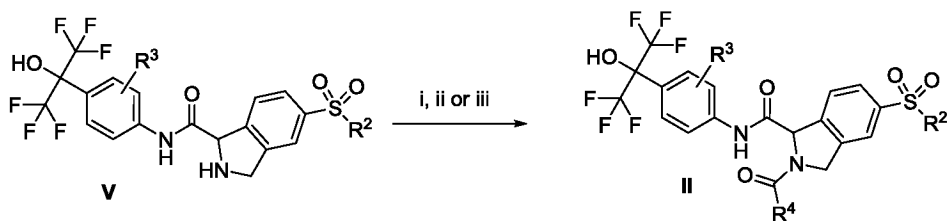
Схема 2



Иллюстративные условия: i) снятие Вос-защиты: TFA, DCM; или TBDMSOTf, DCM; или HCl, растворитель; ii) снятие Fmoc-защиты: HNEt₂, CH₃CN или морфолин, растворитель; iii) снятие Cbz-защиты: H₂, Pd/C, растворитель.

- 5 Как показано на схеме 3, амин (V) затем можно превращать в амид, мочевины или карбамат с применением стандартных процедур органической химии с получением соединения формулы (II). Реагенты для данных превращений, такие как без ограничения карбоновые кислоты, хлорангидриды или ангидриды (R⁴CO₂H, R⁴COCl, (R⁴CO)₂O), изоцианаты (R¹³N=C=O) и хлорформиаты (R^{4'}OCOCl), являются
- 10 коммерчески доступными либо могут быть получены с применением способов, известных специалистам в данной области техники. Во избежание неоднозначности R^{4'}O представляет собой R⁴, определенный выше, где последним атомом соответствующего R⁴ является кислород.

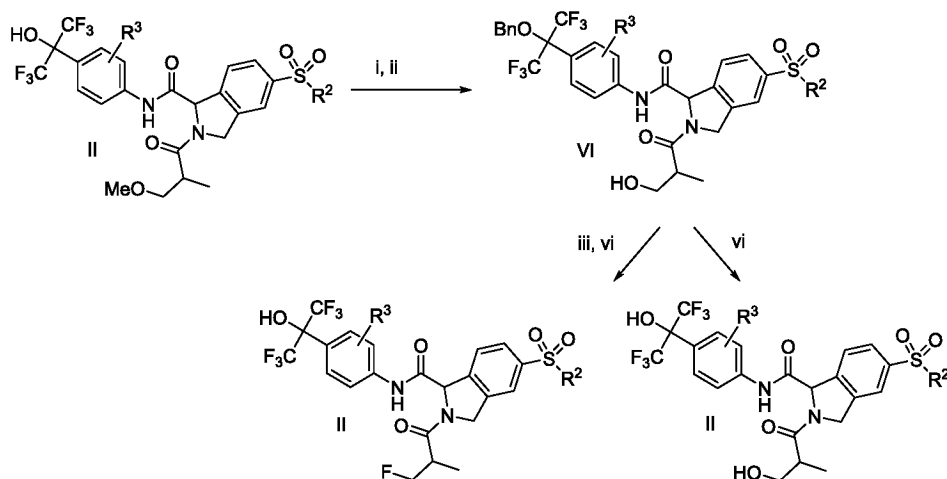
15 **Схема 3**



- Иллюстративные условия: i) образование амидной связи: R⁴CO₂H, НАТУ, растворитель, основание или R⁴COCl, растворитель, основание или (R⁴CO)₂O, основание; ii) образование карбамата: R^{4'}OCOCl, основание, растворитель; iii)
- 20 образование мочевины: R¹³N=C=O, основание, растворитель.

- Другой возможностью является применение функциональной группы, присутствующей в заместителе R⁴ соединений формулы (II), для ее превращения в другие соединения формулы (II). Для некоторых из данных реакций может быть
- 25 преимущественной защита гидроксигруппы с помощью известных защитных групп, как, например, без ограничения простых бензиловых эфиров. На схеме 4 показан пример этого подхода.

Схема 4

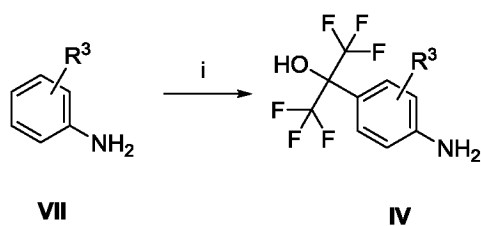


Иллюстративные условия: i) защита гидроксигруппы: бензилбромид, основание, растворитель; ii) манипуляция с R^4 : BBr_3 , DCM; iii) манипуляции с R^4 : DAST, DCM; iv) снятие защиты: H_2 , Pd/C, растворитель.

5

Промежуточные соединения, как, например, (IV), являются коммерчески доступными либо могут быть получены с помощью способа, показанного на схеме 5, из анилинов. Другие способы получения промежуточных соединений (IV) можно найти, например, в Cheng, J.F. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2006, 16, 3484 или Nishimura, N. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 57, 3094.

Схема 5



Иллюстративные условия: i) тригидрат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-она, TsOH, микроволновое излучение, нагревание.

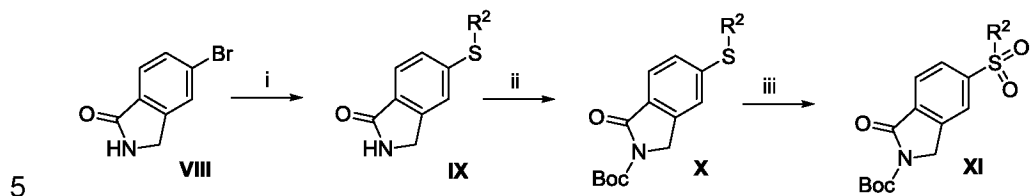
15

Промежуточные соединения (III) могут быть получены с помощью одного из общих способов, показанных на следующих схемах. Введение остатка серы в бромлактамы (VIII) можно выполнять несколькими способами путем катализируемого основанием или катализируемого металлом замещения брома R^2SH , где R^2 определен выше, но не NR^5R^6 . Это приводит к образованию простых тиоэфиров (IX), которые после защиты лактамного NH подходящей защитной группой, такой как без

20

ограничения Вос, образуют соединения (X), которые затем могут быть окислены до сульфонов (XI) (схема 6). Порядок стадий защиты и окисления может меняться.

Схема 6

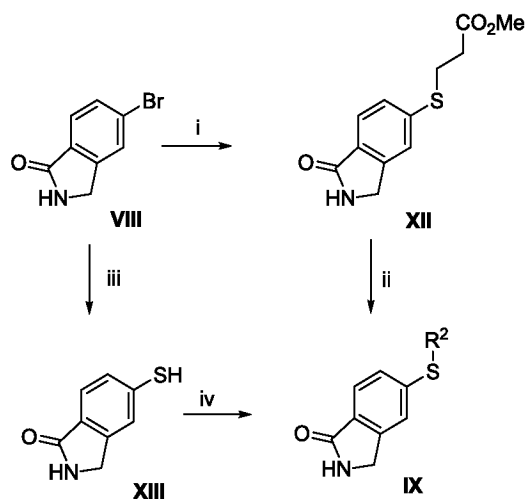


Иллюстративные условия: i) R^2SH , основание, растворитель, нагревание или R^2SNa , DMF или катализатор на основе Pd, лиганд, R^2SH , растворитель, нагревание; ii) BoC_2O , основание, растворитель; iii) *mCPBA*, DCM.

10 На схеме 7 показан другой подход к получению простых тиоэфиров (IX). Простой тиоэфир образовывается из бромлактама, как показано на схеме 6, но заместитель на сере является защитной группой, например, без ограничения бензильной или метилпропаноатной группой. Затем удаление защитной группы и алкилирование полученного тиола приводит к образованию простых тиоэфиров (IX).

15

Схема 7



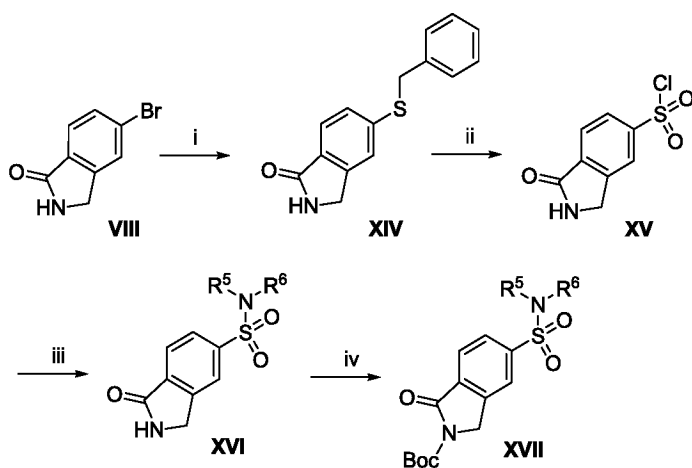
Иллюстративные условия: i) $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, DIPEA, $HS(CH_2)_2CO_2Me$, диоксан; ii) KO^tBu , THF, затем R^2Br ; iii) $BnSH$, $Me(CH_2C(Me)_2ONa$, DMF, $100^\circ C$, 12 ч.; iv) алкилирование тиола XIII: R^2Br , растворитель, основание.

20

Для $R^2=NR^5R^6$ можно применять способ из схемы 8. Сернистый бензил (XIV) окисляют до сульфонилхлорида, который вступает в реакцию с аминами HNR^5R^6 с получением сульфонамидов (XVI). Затем они могут быть защищены при лактамном азоте подходящей защитной группой, такой как без ограничения Вос.

5

Схема 8



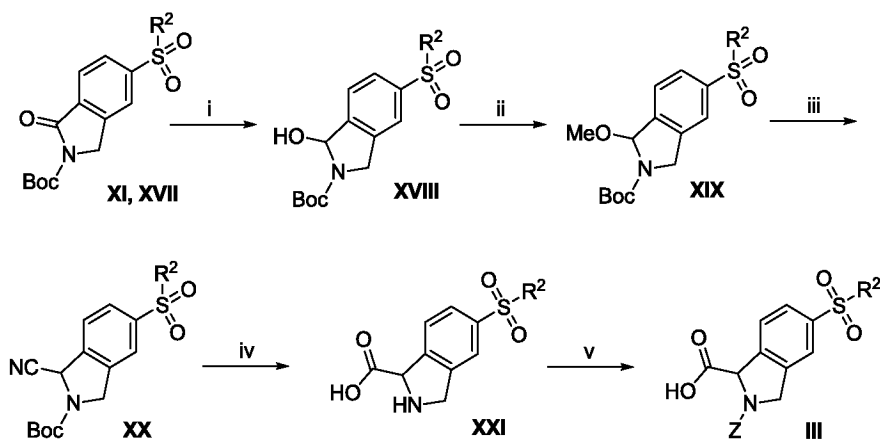
Иллюстративные условия: i) $BnSH$, $Me(CH_2C(Me)_2ONa$, DMF, $100^\circ C$, 2 ч.; ii) $SOCl_2$, $AcOH$, вода, DCM; iii) избыток R^5R^6NH , DCM; iv) Boc_2O , DMAP, растворитель.

10

Дополнительное превращение этих промежуточных соединений, представляющих собой лактамы, в изоиндолинкарбоновые кислоты (III) показано на схеме 9. Аналогичный химический подход описан в Morgan-Ramallal et al. Org. Lett. 2012, 14, 1696-1699. После восстановления защищенных лактамов (XI) или (XVII) следует введение цианогруппы, которую затем подвергают гидролизу с образованием карбоновой кислоты. Полученный изоиндолин (XX) затем защищают при атоме азота подходящей защитной группой, такой как без ограничения Fmoc или Вос. В качестве альтернативы, на этой стадии можно вводить группу R^4CO .

15

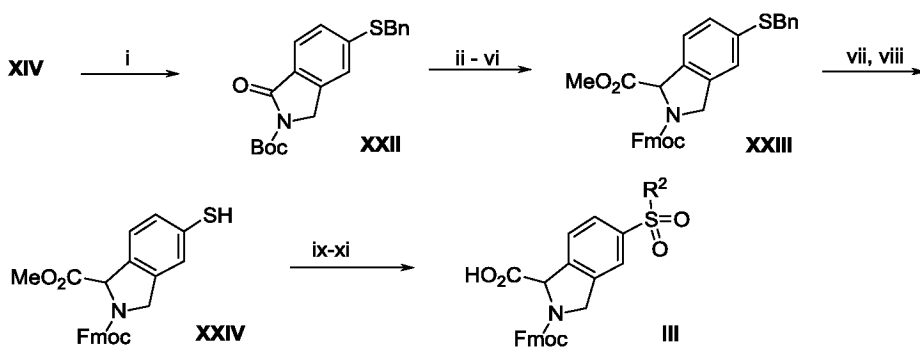
20 Схема 9



Иллюстративные условия: i) DIBAL-H, THF, -78°C ; или DIBAL-H, DCM, 0°C ;
 ii) PPTs, MeOH; iii) TMSCN, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM; iv) 6 M HCl, нагревание или NaOH, нагревание;
 5 v) Boc_2O , основание, растворитель; или Fmoc-Cl, основание, растворитель; или R^4COCl , основание, растворитель; или $(\text{R}^4\text{CO})_2\text{O}$, основание растворитель; $\text{R}^4\text{OC}(\text{O})\text{Cl}$, основание, растворитель; или $\text{R}^{13}\text{N}=\text{C}=\text{O}$, основание, растворитель.

На схеме 10 показана дополнительная возможность получения структурных
 10 блоков (III). В данном случае фрагмент R^2 вводят после превращения лактама в карбоновую кислоту путем алкилирования тиола с помощью электрофилов R^2X , где X представляет собой типичную уходящую группу, такую как тозилат или галоген.

Схема 10



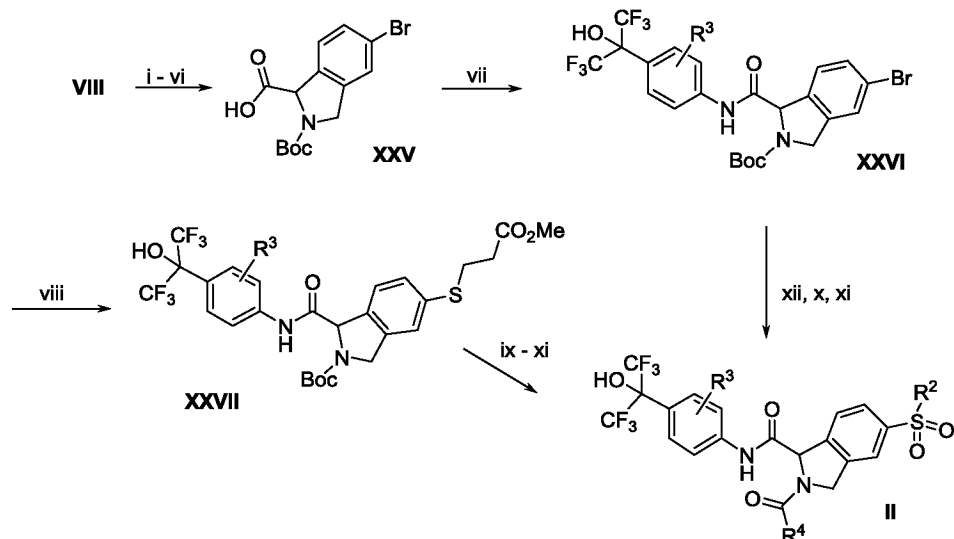
15

Иллюстративные условия: i) Boc_2O , основание, растворитель; ii) $\text{Li}(\text{AlO}^t\text{Bu})_3\text{H}$, THF, $0-25^{\circ}\text{C}$; iii) Ag_2O , MeI; iv) TMSCN, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM; v) HCl, нагревание; MeOH; vi) Fmoc-Cl, основание, растворитель; vii) HCOOH, NCS, NaCl; viii) Ph_3P , DCM; ix) K_2CO_3 , R^2X ; x) mCPBA; xi) сложноэфирный гидролиз.

20

На схеме 11 бромлактам (VIII) превращают в промежуточное соединение (XXV), которое превращается в следующее промежуточное соединение (XXVI). Затем бром можно превращать в защищенное тиольное производное, как в (XXVII), или превращать непосредственно в предшественника необходимого сульфона R² и в конечном итоге в соединения формулы (II).

Схема 11

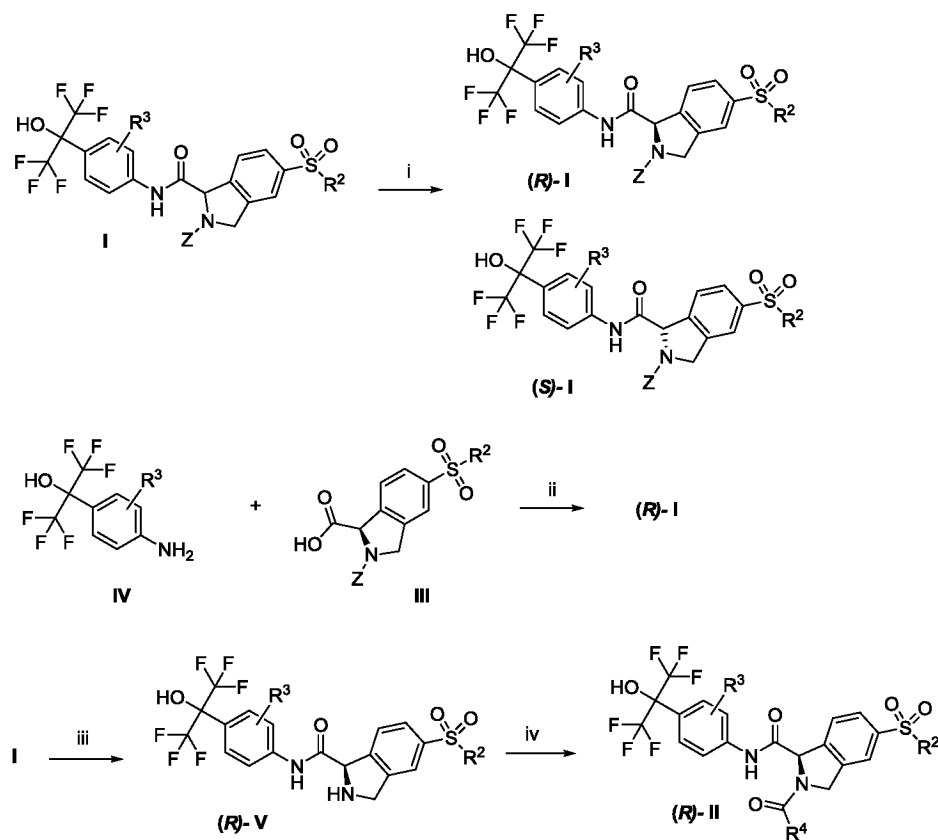


Иллюстративные условия: i) Boc_2O , основание, растворитель; ii) $\text{Li}(\text{AlO}^t\text{Bu})_3\text{H}$, THF; iii) PPTs, MeOH; iv) TMSCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, DCM; v) 6 M HCl, нагревание или NaOH, нагревание; vi) Boc_2O , основание, растворитель; vii) ТЗР, соединение IV, DCM; viii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, DIPEA, $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$; ix) KO^tBu , R^2X , THF; x) mCPBA; xi) см. схему 2 и 3; xii) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, Xantphos, DIPEA, R^2SH .

Соединения формулы (I) содержат стереогенный центр в изоиндолиновом фрагменте. Соединения формулы (I) могут быть разделены на (*R*)- и (*S*)-стереоизомеры с применением соответствующих хроматографических способов, как в общем показано на схеме 12 и описано в примерах, представленных ниже. Эти стереоизомеры также можно получить посредством конденсации промежуточного соединения (IV) при стандартных условиях образования амидной связи с хиральным промежуточным соединением (III), как описано на схеме 1. Хиральное промежуточное соединение III может быть получено из соответствующей незащищенной хиральной аминокислоты с применением стандартных протоколов защиты, известных специалистам в данной области техники. Указанные

незащищенные хиральные аминокислоты коммерчески доступны (например, от NetChem) или могут быть синтезированы с применением процедур, известных специалистам в данной области техники. Если *Z* представляет собой обычно применяемую группу для защиты амина, как, например, описанную для схемы 2, то снятие защиты приводит к получению хирального амина (V), который может затем вступать в реакцию при условиях, описанных для схемы 3, с получением соединений формулы (*R*)-II.

Схема 12



10

Иллюстративные условия: i) хроматографическое разделение энантиомеров с помощью RP-HPLC либо SFC с применением хиральных неподвижных фаз; ii) см. схему 1; iii) см. схему 2; iv) см. схему 3.

15 Подробные способы получения соединений в соответствии с данным описанием дополнительно описаны в примерах ниже.

Соединения и соли, описанные в данном описании, в целом можно применять в способах лечения различных нарушений у животных, в частности млекопитающих. Млекопитающие включают, например, людей.

Соединения в соответствии с данным описанием и их фармацевтически приемлемые соли в виде фармацевтических препаратов обладают активностью, в частности, модуляторов $ROR\gamma$ и/или $ROR\gamma_t$, и могут применяться в лечении болезненного состояния, опосредованного $ROR\gamma$ и/или $ROR\gamma_t$. Болезненные состояния, которые можно лечить с помощью соединения в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемой соли, включают без ограничения иммунные нарушения, такие как псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, язвенный колит, болезнь Крона, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, реакция "трансплантат против хозяина", системная красная волчанка, волчаночный нефрит и инсулинозависимый сахарный диабет I типа, и респираторные нарушения, такие как хроническое обструктивное заболевание легких (COPD) и астма, и рак.

В данном описании дополнительно предусмотрены соединения формулы (I) - (II), определенное выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом аспекте данного описания предусмотрено применение соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли 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.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения болезненного состояния у млекопитающего, страдающего от указанного заболевания или имеющего риск его развития, который предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном описании также предусмотрено применение соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронического обструктивного заболевания легких (COPD), астмы или псориаза.

В данном описании дополнительно предусмотрено применение соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении псориаза. В дополнительном аспекте применение
5 предназначено для лечения анкилозирующего спондилита или псориатического артрита.

В данном описании также предусмотрено применение соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения хронического обструктивного заболевания легких
10 (COPD), астмы или псориаза.

В данном описании дополнительно предусмотрено применение соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения псориаза. В дополнительном аспекте применение предназначено для лечения анкилозирующего спондилита или
15 псориатического артрита.

В данном описании дополнительно предусмотрен способ лечения хронического обструктивного заболевания легких (COPD), астмы или псориаза у теплокровного животного, как, например, у человека, который предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически
20 эффективного количества соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В данном описании дополнительно предусмотрен способ лечения псориаза у теплокровного животного, как, например, у человека, который предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически
25 эффективного количества соединения формулы (I) - (II), определенного выше в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения анкилозирующего спондилита или псориатического артрита.

Если соединение или соль, описанные в данном описании, вводят с целью
30 лечения расстройства, то "терапевтически эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для снижения или полного облегчения симптомов или других неблагоприятных эффектов нарушения; излечения нарушения; обращения, полной остановки или замедления прогрессирования нарушения или снижения риска ухудшения нарушения.

В некоторых вариантах осуществления, в которых применяют комбинированную терапию, количество соединения или соли, описанных в данном описании, и количество другого(других) фармацевтически активного(активных) средства(средств) при объединении являются терапевтически эффективными для
5 лечения целевого нарушения у пациента-животного. В этом контексте, объединенные количества являются "терапевтически эффективными количествами", если они при объединении являются достаточными для снижения или полного облегчения симптомов или других неблагоприятных эффектов нарушения; излечения нарушения; обращения, полной остановки или замедления
10 прогрессирования нарушения или снижения риска ухудшения нарушения. Как правило, такие количества могут быть определены специалистом в данной области техники, например, исходя из диапазона доз, описанного в данном описании, для соединения или соли, и утвержденного(утвержденных) или иным способом опубликованного(опубликованных) диапазона(диапазонов) доз другого(других)
15 фармацевтически активного(активных) соединения(соединений).

С целью применения соединения в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемой соли для терапевтического лечения млекопитающего, как, например, человека, указанный ингредиент обычно составляют в соответствии со стандартной фармацевтической практикой в виде фармацевтической композиции.
20 Следовательно, в другом аспекте данного описания предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль (активный ингредиент) и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Фармацевтическая композиция, как правило, предназначена для применения в
25 терапевтическом и/или профилактическом лечении теплокровного животного, как, например, человека.

Следовательно, в данном описании предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) и одно или несколько фармацевтически
30 приемлемых вспомогательных веществ.

Под термином "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" подразумевают вещество, которое выступает в качестве среды-носителя или среды для соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли), т. е. для получения активного ингредиента в форме, подходящей

для введения. В целом фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества являются фармакологически неактивными. Каждое вспомогательное вещество должно быть совместимо с другими ингредиентами в композиции и должно быть приемлемо для введения теплокровному животному, как, например, человеку.

5 Выбор вспомогательного вещества(веществ) для включения в конкретную композицию будет зависеть от таких факторов, как способ введения и форма обеспечиваемой композиции. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth edition,
10 Pharmaceutical Press, edited by Rowe, Ray C; Sheskey, Paul J; Quinn, Marian. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять функцию, например, адьювантов, разбавителей, носителей, стабилизаторов, ароматизаторов, красителей, наполнителей, связующих веществ, разрыхлителей, смазывающих веществ, веществ, способствующих скольжению, загустителей и
15 средств для нанесения покрытия. Специалистам в данной области техники будет понятно, что определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять более чем одну функцию и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от количества вспомогательного вещества, находящегося в композиции, и других вспомогательных веществ, находящихся в
20 композиции.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным описанием при необходимости может содержать один или несколько дополнительных активных ингредиентов, при этом примеры комбинаций соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) и одного или нескольких
25 дополнительных активных ингредиентов описаны в данном документе.

Способ получения фармацевтической композиции может включать стадию смешивания соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Способ может дополнительно
30 включать стадию смешивания одного или нескольких дополнительных активных ингредиентов с соединением в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой солью) и одним или несколькими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Способы выполняют с применением методик и способов, известных специалистам в данной области техники.

Фармацевтическую композицию в соответствии с данным описанием можно вводить стандартным способом в случае заболевания, которое требуется лечить и/или предупредить. Например, подходящие способы введения включают пероральное, внутривенное, ректальное, парентеральное, местное, глазное, назальное, буккальное или легочное введение. Для этих целей соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) можно составлять посредством способов, известных из уровня техники, в форме, например, таблеток, капсул, сиропов, порошков, гранул, водных или масляных растворов или суспензий, (липидных) эмульсий, диспергируемых порошков, суппозиторий, мазей, кремов, капель, аэрозолей, составов в виде сухого порошка и стерильных инъекционных водных или масляных растворов или суспензий.

Величина профилактической или терапевтической дозы соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, в том числе от активности конкретного применяемого соединения (или его фармацевтически приемлемой соли), возраста, веса, режима питания, общего состояния здоровья и пола пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения, применения любых других активных ингредиентов и тяжести заболевания, подвергаемого лечению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция в соответствии с данным описанием будет содержать от 0,05 до 99% вес/вес (процентов по весу), как, например, от 0,05 до 80% вес/вес, например, от 0,10 до 70% вес/вес, как, например, от 0,10 до 50% вес/вес соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли), при этом все проценты по весу приведены в пересчете на всю композицию.

В данном описании предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом композиция составлена для перорального введения.

Фармацевтическая композиция в соответствии с данным описанием, которая является подходящей для перорального введения, может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например, в форме таблетки или капсулы. Такая стандартная лекарственная форма может содержать от 0,1 мг до 1 г, например, от

5 мг до 250 мг соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) в качестве активного ингредиента.

Для перорального введения соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) можно смешивать с одним или несколькими вспомогательными веществами, такими как носитель, и/или связующее вещество, и/или смазывающее вещество. Подходящие носители включают, например, лактозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмал (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин) и производное целлюлозы. Подходящие связующие вещества включают, например, желатин или поливинилпирролидон. Подходящие смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, воск, парафин и т. п. Смесь затем можно прессовать в таблетки с применением известных методик. Если требуются таблетки с покрытием, то на ядра, полученные, как описано выше, можно наносить покрытие с помощью подходящего средства для нанесения покрытия, например, концентрированного сахарного раствора, который может содержать, например, аравийскую камедь, желатин, тальк и/или диоксид титана. В качестве альтернативы, на таблетку можно наносить покрытие с помощью подходящего полимера, растворенного в легколетучем органическом растворителе.

Для получения мягких желатиновых капсул соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) можно смешивать с одним или несколькими вспомогательными веществами, как, например, разбавителем. Подходящие разбавители включают, например, растительное масло или полиэтиленгликоль. Твердые желатиновые капсулы могут содержать гранулы соединения (или соли) с применением вышеупомянутых вспомогательных веществ для таблеток. Также жидкие или полутвердые составы соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) могут быть заполнены в твердые желатиновые капсулы.

Жидкие препараты для перорального применения могут быть в форме сиропов или суспензий, например, растворов, содержащих соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль), при этом остаток представляет собой сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Такие жидкие препараты необязательно могут содержать красители, ароматизаторы, сахарин и/или карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя или другие вспомогательные вещества, известные специалистам в данной области техники.

В данном описании дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом композиция составлена для местного введения. Для местного введения она может, например, быть в форме кремов, лосьонов, мазей или трансдермальных пластырей. Кремы и мази могут содержать водную или масляную основу, в которую включают подходящие загустители или желатинирующие средства. Лосьоны могут содержать водную или масляную основу, в которую включают одно или несколько эмульгирующих веществ, стабилизирующих веществ, диспергирующих веществ, суспендирующих веществ или загустителей.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с данным описанием, которая является подходящей для легочного введения, может быть предусмотрена для ингаляционного введения. Введение можно осуществлять путем пероральной ингаляции. В другом варианте осуществления введение можно осуществлять путем интраназального введения. Следовательно, в данном описании предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, при этом композиция составлена для ингаляционного введения (в частности для перорального ингаляционного введения).

Если введение осуществляют путем пероральной ингаляции, то соединение в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемую соль) можно эффективно применять в суточной дозе в мкг-диапазоне, например, не более чем 500 мкг, как, например, от 0,1 до 50 мкг, от 0,1 до 40 мкг, от 0,1 до 30 мкг, от 0,1 до 20 мкг или от 0,1 до 10 мкг соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) в качестве активного ингредиента.

Фармацевтическую композицию в соответствии с данным описанием можно вводить путем пероральной ингаляции в любой подходящей форме и с применением любого подходящего устройства для ингаляции. Подходящие устройства для ингаляции известны специалистам в данной области техники и могут быть с ручной активацией или активируемыми вдохом. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде сухого порошка, в виде суспензии (в жидкости или газе) или в

виде раствора (в жидкости) для введения путем пероральной ингаляции посредством подходящего устройства для ингаляции.

Устройства для ингаляции, подходящие для легочного введения, включают дозирующие ингаляторы (MDI), порошковые ингаляторы (DPI), небулайзеры и
5 аэрозольные ингаляторы. Многокамерные устройства можно применять для обеспечения доставки соединения в соответствии с данным описанием (или его фармацевтически приемлемой соли) и одного или нескольких дополнительных активных ингредиентов (если они присутствуют).

10 Данное описание дополнительно относится к комбинированной терапии, где соединение в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемую соль и второй активный ингредиент вводят одновременно, последовательно или в смеси для лечения одного или нескольких состояний, перечисленных выше. Таковую комбинацию можно применять в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами.

15 В одном аспекте предусмотрена комбинация (например, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе, такого как псориаз, COPD или астма, например, COPD или астма), содержащая соединение в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере
20 один активный ингредиент, выбранный из:

- a) агониста бета-адренорецепторов;
- b) антагониста мускариновых рецепторов;
- c) комбинированного антагониста мускариновых рецепторов и агониста бета-адренорецепторов и
- 25 d) агониста глюкокортикоидных рецепторов (стероидного или нестероидного).

В другом аспекте предусмотрена комбинация (например, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе, такого как псориаз, COPD или
30 астма), содержащая соединение в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор фосфодиэстеразы-4 (PDE4).

В дополнительном аспекте данного описания предусмотрена фармацевтическая композиция (например, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе,

такого как псориаз, COPD или астма), содержащая соединение в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из:

- 5 a) агониста бета-адренорецепторов;
 b) антагониста мускариновых рецепторов;
 c) комбинированного антагониста мускариновых рецепторов и агониста бета-адренорецепторов и
 d) агониста глюкокортикоидных рецепторов (стероидного или нестероидного).
- 10 В другом аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция (например, для применения в качестве лекарственного препарата для лечения одного из заболеваний или состояний, перечисленных в данном документе, такого как псориаз, COPD или астма), содержащая соединение в соответствии с данным описанием или его фармацевтически приемлемую соль и ингибитор фосфодиэстеразы-4 (PDE4).

15

Соединения, описанные в данном описании, дополнительно проиллюстрированы в следующих примерах. Эти примеры приведены в качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения.

20 Химические названия предпочтительно представляют собой названия в соответствии с IUPAC, которые получали с применением ACD Labs 2014 или ChemDraw Ultra версии 11.0.

Сокращения:

	ACN	ацетонитрил
25	Вос ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
	CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
	DCM	дихлорметан
	DAST	трифторид диэтиламиносеры
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин
30	DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
	DIPEA	диизопропилэтиламин
	DMAP	4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин
	DMF	диметилформамид
	DMSO	диметилсульфоксид

	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EDC	N^1 -((этилимино)метилен)- N^3,N^3 -диметилпропан-1,3- диамина гидрохлорид
	ESI	ионизация электрораспылением
5	EtOH	этанол
	EtOAc	этилацетат
	Fmoc-Cl	9-флуоренилметилхлорформиат
	ч.	час
10	HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3- триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида
	HOBT	гидрат 1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол-1-ола
	HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
	IPA	изопропиловый спирт
	LC/MS	жидкостная хроматография-масс-спектроскопия
15	LHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
	mCPBA	3-хлорпероксибензойная кислота
	MeOH	метанол
	MsCl	метансульфонилхлорид
	MTBE	простой метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
20	NBS	N-бромсукцинимид
	NCS	N-хлорсукцинимид
	NsCl	4-нитробензолсульфонилхлорид
	(PinB) ₂	бис(пинаколато)дибор
	PPTs	пара-толуолсульфонат пиридиния
25	к. т.	комнатная температура
	RP-HPLC	HPLC с обращенной фазой
	SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
	TEA	триэтиламин
	ТЗР	2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-
30	триоксид	
	TBAF	фторид тетра- <i>n</i> -бутиламмония
	TBDMSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
	TBDMSTf	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат
	TBTU	тетрафторборат 2-(1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-

		тетраметилизоурония
	TFA	трифторуксусная кислота
	TFAA	трифторуксусный ангидрид
	THF	тетрагидрофуран
5	TMSCN	триметилсилилцианид
	TsCl	<i>пара</i> -толуолсульфонилхлорид
	TsOH	<i>пара</i> -толуолсульфоновая кислота

Основные способы

10 Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Avance, Avance II или Avance III от Bruker с рабочей частотой для протонного резонанса 300, 400, 500 или 600 МГц. Центральные пики хлороформа- δ (H 7,26 ppm), CD₃OD (H 3,30 ppm) или DMSO-*d*₆ (H 2,49 ppm) применяли в качестве внутренних стандартов.

Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer 341.

15 Эксперименты LC/MS проводили с применением системы Acquity от Waters в комбинации с Xevo Q-ToF Mass от Waters или системы Shimadzu 2010EV UPLC в режиме ESI. LC проводили при двух режимах: 1) колонка ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм) в комбинации с градиентом (2-95% В за 5 минут) буфера на основе водного 46 mM раствора карбоната аммония/аммония при pH 10 (A) и MeCN (B) при расходе 1,0 мл/мин. или в комбинации с градиентом (5-95% В за 2 минуты) воды и TFA (0,05%) (A) и CH₃CN и TFA (0,05%) при расходе 1,0 мл/мин. (B).

Оптическую чистоту, обозначенную как энантиомерный избыток (% э. и.), определяли с помощью HPLC с применением хроматографа Agilent серии 1100 либо с помощью Novasep Supersep 2.

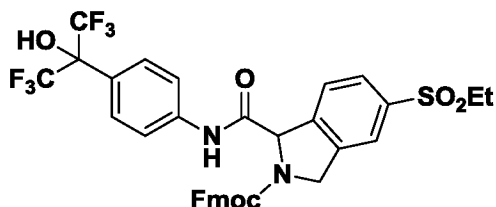
25 Препаративную HPLC проводили с помощью системы FractionLynx от Waters со встроенной MS-детекцией и оснащенной колонками Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 x 150 мм от X-Bridge или Sunfire. В качестве альтернативы, применяли GX-281 от Gilson со встроенной УФ-детекцией, оснащенный либо Kromasil C8, 10 мкм, 20 x 250 ID, либо 50 x 250 ID мм. В качестве градиентов элюента (кислотного) применяли смесь вода/MeCN/уксусная кислота (95/5/0,1) или вода/0,05% TFA (A) и MeCN/0,05% TFA (B) или (основного) MeCN или MeOH (A) и 0,03% аммиак в воде или 0,03% NH₄HCO₃ (B).

Препаративную SCF проводили с помощью системы Prep100 SCF от Waters со встроенной MS-детекцией, оснащенной Viridis 2-EP от Waters или Luna Hilic от

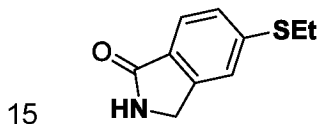
Phenomenex, 30 x 250 мм, 5 мкм. В качестве градиентов элюента применяли CO₂ (100 г/мин., 120 бар, 40°C) (А) и MeOH/NH₃ (20 mM) или MeOH (5% муравьиная кислота) или MeOH (В).

5 Если не указано иное, исходные материалы были коммерчески доступны или ранее описаны в литературе. Все растворители и коммерческие реагенты были лабораторной степени чистоты, и их применяли в таком виде, в каком они были получены, если не указано иное.

10 **Промежуточное соединение 1.** 9*H*-Флуорен-9-ил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(этилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

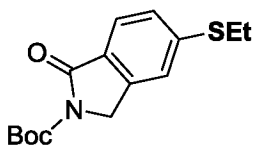


Стадия 1. 5-(Этилтио)изоиндолин-1-он



5-Бромизоиндолин-1-он (10 г, 47,16 ммоль) и этантиолат натрия (9,92 г, 117,90 ммоль) смешивали вместе в DMF (100 мл) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (100 мл) и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл).
 20 Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (4x50 мл). LCMS указала на наличие продукта в водных смывах, поэтому их объединяли и экстрагировали с помощью EtOAc (4x50 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество высушивали в высоком вакууме в течение
 25 ночи. 5-(Этилтио)изоиндолин-1-он (8,68 г, 95%) получали в виде желтого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.
 LC/MS: масса/заряд=194 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,27 (t, 3H), 3,06 (q, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,47 – 7,48 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

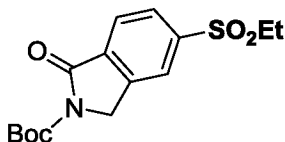
Стадия 2. Трет-бутил-5-(этилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



5-(Этилтио)изоиндолин-1-он (8,68 г, 44,91 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (400 мл) и добавляли DMAP (7,68 г, 62,88 ммоль) одной порцией. Через 10 мин. добавляли Вос-ангидрид (13,72 г, 62,88 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 0,1 М водным HCl (4 x 100 мл). Органический экстракт высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-5-(этилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (12,50 г, 95%) в виде оранжевого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,29 (t, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,09 (q, 2H), 4,74 (s, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,52 – 7,53 (m, 1H), 7,65 (d, 1H) 1H).

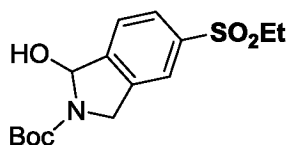
15 Стадия 3. Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-(этилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (13,18 г, 44,91 ммоль) растворяли в DCM (500 мл) и порциями добавляли *mCPBA* (≥77%) (24,16 г, 107,78 ммоль) (наблюдали повышение температуры до приблизительно 35°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь дважды промывали 1 М водн. NaOH и фазу DCM высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (14,00 г, 96%) получали в виде желтого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без очистки.

LC/MS: масса/заряд=324 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12 (t, 3H), 1,53 (s, 9H), 3,38 (q, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,99 – 8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

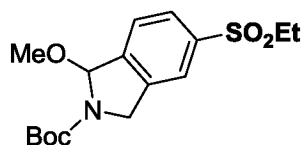
Стадия 4. Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (12 г, 36,88 ммоль) растворяли в DCM (300 мл) и смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1 М раствор DIBAL-H в THF (63 мл, 63,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. Добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли (300 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавляли DCM (300 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Материал применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

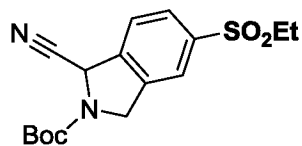
LC/MS: масса/заряд=326 [M-H]⁻.

Стадия 5. Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат (12,07 г, 36,88 ммоль) растворяли в MeOH (210 мл) и добавляли PPTs (0,927 г, 3,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин. LCMS указала на отсутствие исходного материала и образование одного продукта, однако ион, соответствующий необходимой массе, не наблюдали. Реакционную смесь гасили путем добавления триэтиламина (81 мл, 581,14 ммоль) и концентрировали *in vacuo* с получением темно-фиолетового масла. Его применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

Стадия 6. Трет-бутил-1-циано-5-(этилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-(этилсульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат (12,59 г, 36,88 ммоль) растворяли в DCM (300 мл) и раствор охлаждали до -78°C. Добавляли TMS-CN (7,42 мл, 55,32 ммоль) и затем BF₃·OEt₂ (7,01 мл, 55,32 ммоль).

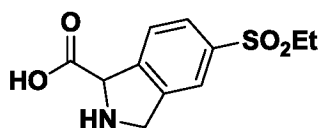
Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO_3 (300 мл) и DCM (300 мл) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Разделяли два слоя и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты

5 высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Материал очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 40% EtOAc в гептане. *Трет*-бутил-1-циано-5-(этилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (7,58 г, 61,1%) получали в виде розового твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=335 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1:1) δ

10 1,11 (t, 3H), 1,49, 1,51 (s, 9H), 3,29 – 3,36 (m, 2H), 4,75, 4,77 (s, 2H), 6,18, 6,20 (s, 1H), 7,83, 7,85 (s, 1H), 7,93, 7,95 (s, 1H), 7,96, 7,99 (s, 1H).

Стадия 7. Хлористоводородная соль 5-(этилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты

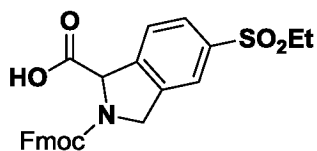


6 М водн. HCl (50 мл, 300,00 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-1-циано-5-(этилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (5 г, 14,86 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха *in vacuo*. Полученное темное твердое вещество применяли

20 на следующей стадии в неочищенном виде.

LC/MS: масса/заряд=254 [M-H]⁻.

Стадия 8. 2-((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-5-(этилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



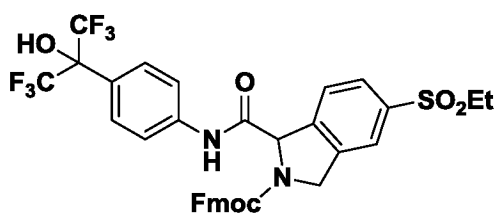
К 5-(этилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте, HCl (4,35 г, 14,9 ммоль) в диоксане (80 мл)/воде (80 мл) добавляли карбонат калия (10,30 г, 74,50 ммоль) и 9-флуоренилметилхлорформиат (3,47 г, 13,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Удаляли диоксан *in*

30 *vacuo* и водный раствор подкисляли 1 М водн. HCl и экстрагировали с помощью

EtOAc до полного отсутствия продукта в водном растворе (исходя из LCMS). Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Этот материал применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

5

Стадия 9. (9H-Флуорен-9-ил)метил-5-(этилсульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилат

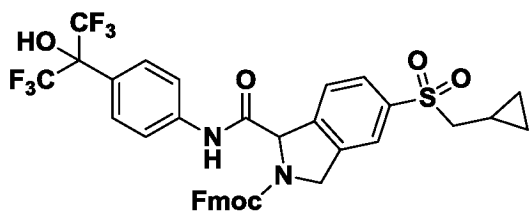


- 10 ТЗР (50% раствор в EtOAc) (22,17 мл, 37,25 ммоль) добавляли к смеси 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-5-(этилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (7,12 г, 14,9 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (2,317 г, 8,94 ммоль) и триэтиламина (4,15 мл, 29,80 ммоль) в DCM (200 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную
- 15 смесь разделяли между DCM и водой. Слои разделяли в картридже фазового сепаратора и органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 20% - 50% EtOAc в гептане. Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с метанолом и получали твердое вещество. Его
- 20 собирали путем фильтрации и промывали метанолом. Маточный раствор концентрировали *in vacuo* и повторяли способ растирания в порошок. Получали вторую партию продукта, которая была менее чистой, однако две партии объединяли (5,40 г, 50,4%) и применяли на следующей стадии.

LC/MS: масса/заряд=719 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1:1)

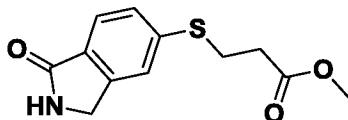
- 25 δ 1,09 – 1,14 (m, 3H), 3,28 – 3,33 (m, 2H), 4,14 – 4,39 (m, 3H), 4,87 – 5,05 (m, 2H), 5,72, 5,81 (s, 1H), 6,93 – 6,99 (m, 1H), 7,23 – 7,47 (m, 3H), 7,56 – 7,95 (m, 10H), 8,01 – 8,05 (m, 1H), 8,64, 8,66 (s, 1H), 10,82, 10,87 (s, 1H).

Промежуточное соединение 2. 9H-Флуорен-9-ил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат



5

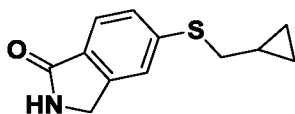
Стадия 1. Метил-3-((1-оксоизоиндолин-5-ил)тио)пропаноат



Раствор 5-бромизоиндолин-1-она (10 г, 47,16 ммоль) в диоксане (450 мл) дегазировали перед добавлением Хантфос (2,73 г, 4,72 ммоль), DIPEA (9,88 мл, 56,59 ммоль), Pd₂(dba)₃ (2,159 г, 2,36 ммоль) и метил-3-меркаптопропионата (32,6 мл, 330,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Приблизительно половину материала очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0-5% метанола в EtOAc с получением 4,69 г продукта. Таким образом очищали только половину материала, поскольку неочищенный материал частично затвердевал при загрузке в колонку. Затвердевший материал растирали в порошок с метанолом и собирали 4,48 г продукта путем фильтрации в виде бесцветного твердого вещества. Маточный раствор концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0-5% метанола в EtOAc с получением 1,1 г продукта. Его объединяли с материалом из первой колонки с получением 10,27 г (86%) указанного в заголовке соединения.

LC/MS: масса/заряд=252 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 2,69 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,60 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Стадия 2. 5-((Циклопропилметил)тио)изоиндолин-1-он

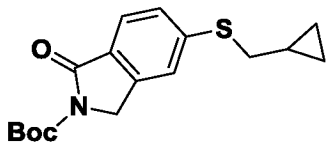


К суспензии метил-3-((1-оксоизоиндолин-5-ил)тио)пропаноата (5,79 г, 23,04 ммоль) в THF (250 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (46,1 мл, 46,08 ммоль, 1 М раствор в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. при комнатной температуре с последующим добавлением (бромметил)циклопропана (6,22 г, 46,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc, собирали путем фильтрации и затем промывали простым диэтиловым эфиром с получением 5-((циклопропилметил)тио)изоиндолин-1-она (2,35 г, 46%).

LC/MS: масса/заряд=220 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,17 – 0,33 (m, 2H), 0,44 – 0,62 (m, 2H), 0,94 – 1,11 (m, 1H), 3,01 (d, 2H), 4,33 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

15

Стадия 3. Трет-бутил-5-((циклопропилметил)тио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат

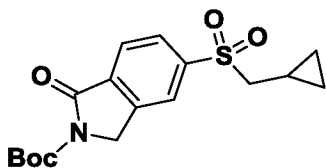


5-((Циклопропилметил)тио)изоиндолин-1-он (4,13 г, 18,83 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (150 мл) и добавляли одной порцией DMAP (3,22 г, 26,37 ммоль). Затем добавляли Вос-ангидрид (5,75 г, 26,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Ацетонитрил удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 0,5 М водным HCl (3 x 200 мл). Органический экстракт высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. *Трет*-бутил-5-((циклопропилметил)тио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат получали в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,23 – 0,34 (m, 2H), 0,5 – 0,6 (m, 2H), 1 – 1,13 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 3,04 (d, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (d, 1H).

30

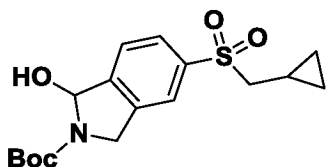
Стадия 4. Трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-((циклопропилметил)тио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (6,01 г, 18,83 ммоль) растворяли в DCM (200 мл) и добавляли mCPBA ($\geq 77\%$) (10,13 г, 45,19 ммоль) (наблюдали экзотермический эффект при приблизительно 36°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь дважды промывали 1 М водн. NaOH. DCM высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (5,98 г, 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=350 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 0,01 – 0,2 (m, 2H), 0,33 – 0,5 (m, 2H), 0,78 – 0,93 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 3,35 (d, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,97 – 8,05 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

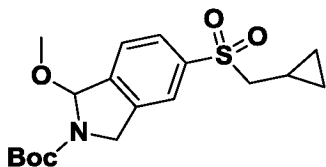
Стадия 5. Трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (5,48 г, 15,59 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) и смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1 М раствор DIBAL-H в THF (26,5 мл, 26,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. Добавляли 100 мл насыщенный водн. раствор сегнетовой соли и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. с нагреванием до комнатной температуры. Добавляли DCM (150 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Продукт получали в виде розовой смолы/пены. Материал применяли в таком виде на следующей стадии.

LC/MS: масса/заряд=352 [M-H]⁻.

Стадия 6. Трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат

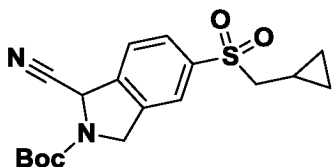


Трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-

карбоксилат (5,51 г, 15,59 ммоль) растворяли в MeOH (110 мл) и добавляли PPTs (0,392 г, 1,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин. LCMS указала на отсутствие исходного вещества и образование одного продукта, однако ион, соответствующий необходимой массе, не наблюдали. Реакционную смесь гасили путем добавления триэтиламина (34,8 мл, 249,44 ммоль) и концентрировали *in vacuo* с получением темно-фиолетового масла. Его применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

10

15 Стадия 7. Трет-бутил-1-циано-5-((циклопропилметил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-((циклопропилметил)сульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат

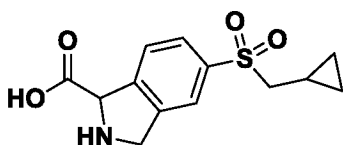
(5,73 г, 15,59 ммоль) растворяли в DCM (110 мл). Данный раствор охлаждали до -78°C перед добавлением TMS-CN (3,14 мл, 23,39 ммоль) и BF₃·OEt₂ (2,96 мл, 23,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли насыщ. водн. NaHCO₃ и DCM и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Разделяли два слоя и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 25-50% EtOAc в гептане. Трет-бутил-1-циано-5-((циклопропилметил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (3,22 г, 57%) получали в виде бледно-розовой пены.

20

25

LC/MS: масса/заряд=361 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 0,06 – 0,16 (m, 2H), 0,33 – 0,53 (m, 2H), 0,7 – 0,95 (m, 1H), 1,49, 1,51 (s, 9H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,75, 4,77 (s, 2H), 6,18, 6,20 (s, 1H), 7,82, 7,84 (s, 1H), 7,94, 7,96 (s, 1H), 7,97, 7,99 (s, 1H).

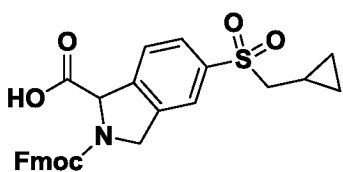
- 5 Стадия 8. Хлористоводородная соль 5-((циклопропилметил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты



- 6 М водн. HCl (35 мл, 210,00 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-1-циано-5-((циклопропилметил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (3,48 г, 9,60 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха *in vacuo*. Полученное темное твердое вещество применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

LC/MS: масса/заряд=280 [M-H]⁻.

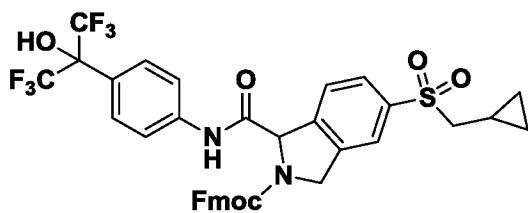
- 15 Стадия 9. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-2-[(9H-флуорен-9-илокси)карбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоновая кислота



- К 5-((циклопропилметил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте, HCl (3,05 г, 9,6 ммоль) в диоксане (70 мл)/воде (70 мл) добавляли карбонат калия (6,63 г, 48,00 ммоль) и 9-флуоренилметилхлорформиат (2,235 г, 8,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Диоксан удаляли *in vacuo*. Водный раствор затем подкисляли 1 М водн. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические экстракты объединяли, высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Материал применяли в таком виде на следующей стадии.

LC/MS: масса/заряд=504 [M+H]⁺.

Стадия 10. 9H-Флуорен-9-ил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат



5 ТЗР (50% раствор в EtOAc, 10,29 мл, 17,28 ммоль) добавляли к смеси 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-2-[(9H-флуорен-9-илокси)карбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоновой кислоты (4,35 г, 8,64 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (1,791 г, 6,91 ммоль) и триэтиламина (2,408 мл, 17,28 ммоль) в DCM (100 мл). Данную реакционную смесь перемешивали при

10 комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой и разделяли слои с применением картриджа фазового сепаратора. Удаляли DCM *in vacuo* с получением черной смолы. Ее растирали в порошок с метанолом и полученное твердое вещество (1,8 г) собирали путем фильтрации и промывали метанолом. Маточный раствор концентрировали *in vacuo* и очищали на диоксиде

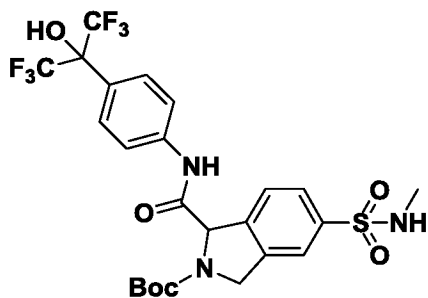
15 кремния с элюированием с помощью 25-50% EtOAc в гептане. Дополнительно получали 1,4 г вещества. Две партии объединяли и применяли непосредственно на следующей стадии.

LC/MS: масса/заряд=754 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1:1) δ 0,05 – 0,2 (m, 2H), 0,4 – 0,52 (m, 2H), 0,84 (m, 1H), 3,22 – 3,3 (m, 2H), 4,13 – 4,4 (m, 3H), 4,83 – 5,04 (m, 2H), 5,72, 5,81 (s, 1H), 6,92 – 7 (m, 1H), 7,22 – 7,48 (m, 3H), 7,56 – 7,83 (m, 8H), 7,87 – 7,95 (m, 2H), 8 – 8,05 (m, 1H), 8,66 (br s, 1H), 10,82, 10,86 (s, 1H).

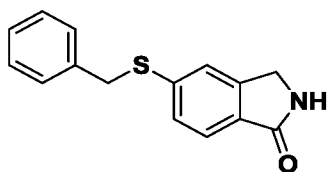
20

Промежуточное соединение 3. Трет-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамойл)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат

25



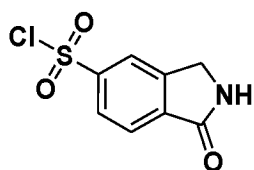
Стадия 1. 5-(Бензилтио)изоиндолин-1-он



- 5 Бензилмеркаптан (11,71 г, 94,32 ммоль) добавляли к 5-бромизоиндолин-1-ону (10 г, 47,16 ммоль) и 2-метил-2-бутоксиду натрия (5,19 г, 47,16 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 300 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и
- 10 выпаривали досуха с получением 5-(бензилтио)изоиндолин-1-она (7,00 г, 58,1%) в виде желтого твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=256 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,33 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,23 – 7,61 (m, 8H), 8,48 (s, 1H).

- 15 Стадия 2. 1-Оксоизоиндолин-5-сульфонилхлорид

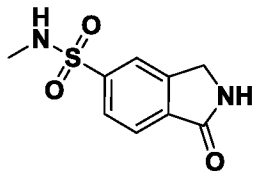


- SOCl₂ (6,86 мл, 93,99 ммоль) добавляли к 5-(бензилтио)изоиндолин-1-ону (6 г, 23,50 ммоль), AcOH (6,73 мл, 117,49 ммоль) и воде (1,69 мл, 93,99 ммоль) в DCM (80 мл), охлажденным до 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали
- 20 при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×125 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 1-оксоизоиндолин-5-сульфонилхлорида (5,00 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. Продукт непосредственно применяли на следующей

стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=232 [M+H]⁺.

Стадия 3. *N*-Метил-1-оксоизоиндолин-5-сульфонамид



5

Метанамин (4,02 г, 129,50 ммоль) добавляли к 1-оксоизоиндолин-5-сульфонилхлориду (10 г, 43,17 ммоль) в DCM (200 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×250 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением *N*-метил-1-оксоизоиндолин-5-сульфонамида (8,0 г, 82%) в виде оранжевого твердого вещества. Продукт непосредственно применяли на следующей

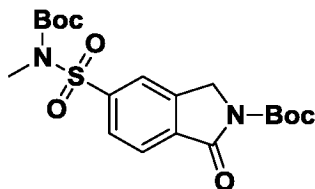
10

стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=227 [M+H]⁺.

15

Стадия 4. *Трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



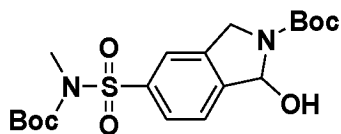
Ди-*трет*-бутилдикарбонат (10,80 г, 49,50 ммоль) добавляли к *N*-метил-1-оксоизоиндолин-5-сульфонамиду (8 г, 35,36 ммоль) и DMAP (6,05 г, 49,50 ммоль) в MeCN (200 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (7,00 г, 46,4%) в виде бледно-желтого масла.

20

25

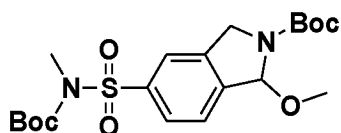
LC/MS: масса/заряд=490 [M+Na+MeCN]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 1,65 (s, 9H), 3,42 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 8,01 – 8,09 (m, 3H).

Стадия 5. Трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат



- 5 Триэтилборгидрид лития (3,97 г, 37,52 ммоль) добавляли к трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилату (8 г, 18,76 ммоль) в DCM (200 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Добавляли другую часть триэтилборгидрида лития (1,987 г, 18,76 ммоль). Полученную смесь перемешивали
- 10 при 0°C в течение более 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором сегнетовой соли (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата (8,0 г) в виде бледно-желтого масла.
- 15 LC/MS: масса/заряд=411 [M-OH]⁺.

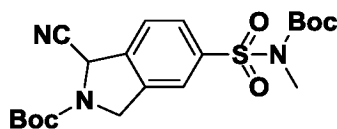
Стадия 6. Трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат



- 20 PPTs (0,47 г, 1,87 ммоль) добавляли к трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилату (8 г, 18,67 ммоль) в MeOH (150 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления Et₃N (41,6 мл, 298,72 ммоль) и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-метоксиизоиндолин-2-
- 25 карбоксилата (8,00 г) в виде фиолетового масла.
- LC/MS: масса/заряд=411 [M-MeO]⁺.

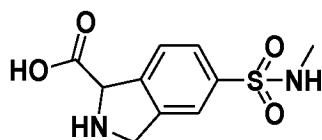
Стадия 7. Трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат

30



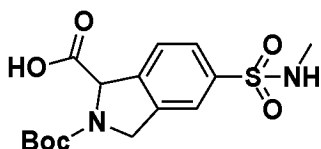
- Трет-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат (1,20 г, 2,71 ммоль) в DCM (20 мл) охлаждали до -78°C в течение периода, составляющего 5 минут, в атмосфере азота. Добавляли
- 5 триметилсиланкарбонитрил (0,40 г, 4,07 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,51 мл, 4,07 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO_3 (150 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с
- 10 получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 20-40% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-цианоизоиндолин-2-
- карбоксилата (0,80 г, 67,4%) в виде желтого твердого вещества.
- LC/MS: масса/заряд=455 $[\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , смесь ротамеров
- 15 1,6*:1) δ 1,41 (s, 9H), 1,57, 1,61* (s, 9H), 3,39 (3H, s), 4,79, 4,83* (s, 2H), 5,80*, 5,85 (s, 1H), 7,61 – 7,66*, 7,66 – 7,70 (m, 1H), 7,89 – 8,01 (m, 2H).

Стадия 8. 5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



- 20 Трет-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-метилсульфамоил)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат (7 г, 16,00 ммоль) добавляли к HCl (6 M) (140 мл, 840,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (4,0 г) в виде черного
- 25 твердого вещества.
- LC/MS: масса/заряд=257 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

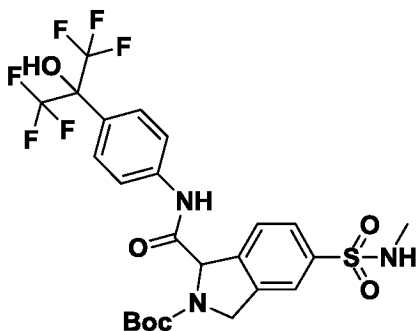
Стадия 9. 2-(Трет-бутоксикарбонил)-5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



Ди-*трет*-бутилдикарбонат (5,13 г, 23,50 ммоль) добавляли к 5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоксамиду (4 г, 15,67 ммоль) и Et₃N (3,28 мл, 23,50 ммоль) в DCM (50 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили 0,1 М HCl (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением темного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 5-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 53,7%) в виде черного твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=301 [M+H-*t*Bu]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,5*:1) δ 1,41*, 1,46 (s, 9H), 2,42 (d, 3H), 4,67 – 4,78 (m, 2H), 5,42 (s, 1H), 7,48 – 7,60 (m, 2H), 7,73 – 7,82 (m, 2H), 13,20 (brs, 1H).

Стадия 10. Трет-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



2-(4-Аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (2,84 г, 10,94 ммоль) добавляли к смеси 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (3 г, 8,42 ммоль), HATU (4,16 г, 10,94 ммоль) и DIPEA (2,94 мл, 16,84 ммоль) в DCM (50 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (75 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×75 мл),

органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 30-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением

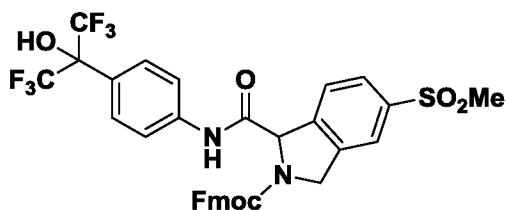
5 *трет*-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (3,00 г, 59,6%) в виде желтого твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=598 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1,8*:1) δ 1,36*, 1,48 (s, 9H), 2,43 (d, 3H), 4,63 – 4,87 (m, 2H), 5,60 – 5,77 (m, 1H), 7,49 –

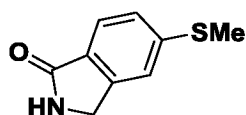
10 7,85 (m, 8H), 8,66*, 8,67 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Промежуточное соединение 4. 9*H*-Флуорен-9-ил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

15



Стадия 1. 5-(Метилтио)изоиндолин-1-он



20 5-Бромизоиндолин-1-он (15 г, 70,74 ммоль) и метилмеркаптид натрия (12,40 г, 176,85 ммоль) смешивали вместе в DMF (150 мл) и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (160 мл). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc (400 мл). Затем слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные

25 органические экстракты промывали солевым раствором (3 x 100 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. 5-(Метилтио)изоиндолин-1-он (12,00 г, 95%) получали в виде желтого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=180 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,43 (s, 1H).

Стадия 2. Трет-бутил-5-(метилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



5-(Метилтио)изоиндолин-1-он (12,68 г, 70,74 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (500 мл) и добавляли одной порцией DMAP (12,10 г, 99,04 ммоль). Затем добавляли Вос-ангидрид (21,61 г, 99,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. Ацетонитрил удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc и промывали 0,5 М водн. HCl (3 x 200 мл). Органический экстракт высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Трет-бутил-5-(метилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (15,60 г, 79%) получали в виде коричневого масла, которое затвердевало при отстаивании. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,51 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,64 (d, 1H).

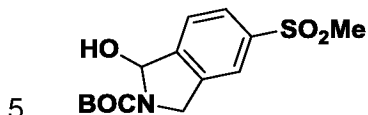
Стадия 3. Трет-бутил-5-(метилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-(метилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (15,58 г, 55,77 ммоль) растворяли в DCM (500 мл) и порциями добавляли mCPBA (≥77%) (30,0 г, 133,85 ммоль) (наблюдали экзотермический эффект при приблизительно 38°C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь дважды промывали 1 М водн. NaOH. Органический слой высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-5-(метилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (15,56 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. Материал применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=310 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,53 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 4,88 (s, 2H), 8,00 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,25 (s, 1H).

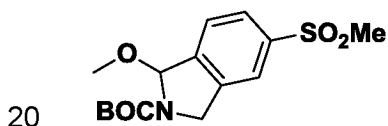
Стадия 4. Трет-бутил-1-гидрокси-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-5-(метилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (15,56 г, 49,98 ммоль) растворяли в DCM (375 мл), охлаждали на ледяной бане и выдерживали в атмосфере азота. Постепенно добавляли 1 М раствор DIBAL-H в THF (85 мл, 84,96 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. Добавляли насыщ. водн. раствор сегнетовой соли (100 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. с нагреванием до комнатной температуры. Добавляли DCM (200 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Продукт получали в виде розово-коричневой смолы/пены, которую применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

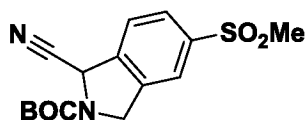
LC/MS: масса/заряд=312 [M-H]⁻.

Стадия 5. Трет-бутил-1-метокси-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



Трет-бутил-1-гидрокси-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (15,66 г, 49,98 ммоль) растворяли в MeOH (300 мл) и добавляли PPTs (1,256 г, 5,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин. LCMS указала на отсутствие исходного вещества и образование одного продукта, но ион, соответствующий необходимой массе, не наблюдали. Реакционную смесь гасили путем добавления триэтиламина (111 мл, 799,68 ммоль) и концентрировали *in vacuo* с получением темно-фиолетового масла. Его применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

30 Стадия 6. Трет-бутил-1-циано-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



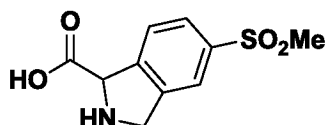
Трет-бутил-1-метокси-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (16,36 г, 49,98 ммоль) растворяли в DCM (375 мл). Данный раствор охлаждали до -78°C перед добавлением TMS-CN (10,05 мл, 74,97 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (9,50 мл, 74,97 ммоль).

- 5 Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Добавляли насыщ. водн. NaHCO_3 и DCM и обеспечивали нагревание реакционной смеси до комнатной температуры. Разделяли два слоя и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Вещество очищали с помощью
- 10 флэш-хроматографии с элюированием с помощью 40-50% EtOAc в гептане. *Трет*-бутил-1-циано-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (10,6 г, 65,8%) получали в виде розоватого твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=321 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1:1) δ 1,50, 1,51 (s, 9H), 3,24, 3,25 (s, 3H), 4,74, 4,76 (s, 2H), 6,17, 6,19 (s, 1H), 7,83 (d, 1H),

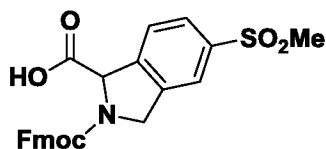
15 7,96 – 8,05 (m, 2H).

Стадия 7. Хлористоводородная соль 5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты



- 20 6 М водн. HCl (110 мл, 660,00 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-1-циано-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (10,6 г, 32,88 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха с получением темного твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.
- 25 LC/MS: масса/заряд=240 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

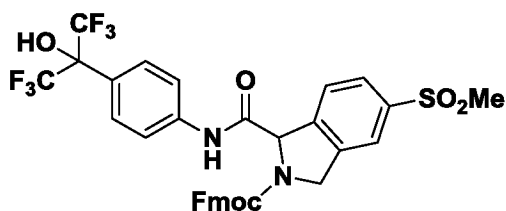
Стадия 8. 2-[(9H-Флуорен-9-илокси)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоновая кислота



К 5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте, HCl (9,13 г, 32,88 ммоль) в диоксане (230 мл)/воде (230 мл) добавляли карбонат калия (22,72 г, 164,40 ммоль) и 9-флуоренилметилхлорформат (7,66 г, 29,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Диоксан удаляли *in vacuo*. Водный раствор затем подкисляли 1 М водн. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc. Эти органические экстракты объединяли, высушивали с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Материал применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

10 LC/MS: масса/заряд=462 [M-H]⁻.

Стадия 9. 9Н-Флуорен-9-ил-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-карбоксилат



15 ТЗР (50% раствор в EtOAc, 37,7 мл, 63,40 ммоль) добавляли к смеси 2-[(9Н-флуорен-9-илокси)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-карбоновой кислоты (14,69 г, 31,7 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (6,57 г, 25,36 ммоль) и триэтиламина (8,84 мл, 63,40 ммоль) в DCM (300 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой и разделяли слои с применением картриджа фазового сепаратора. Удаляли DCM *in vacuo* с получением черной смолы. Первая попытка очистки с помощью флэш-хроматографии была неудачной, поскольку основная примесь кристаллизовалась и закупоривала колонку. Колонку необходимо было промыть EtOAc:метанолом 1:1, чтобы прочистить ее. Полученный раствор, содержащий продукт, концентрировали *in vacuo*. Затем его очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 30%-50% EtOAc в гептане с получением (9Н-флуорен-9-ил)метил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (10,64 г,

20

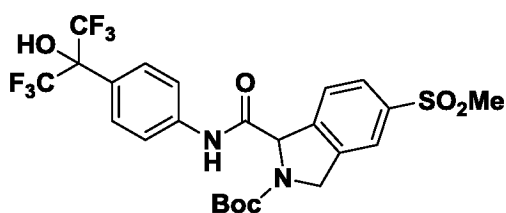
25

47,6%).

LC/MS: масса/заряд=705 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1:1) δ 3,22, 3,23 (s, 3H), 4,14 – 4,39 (m, 3H), 4,88 – 5,03 (m, 2H), 5,72, 5,81 (s, 1H), 6,93 – 6,99 (m, 1H), 7,21 – 7,48 (m, 3H), 7,56 – 7,83 (m, 8H), 7,9 – 7,95 (m, 2H), 8,03 – 8,09 (m, 1H), 8,64, 8,66 (s, 1H), 10,82, 10,87 (s, 1H).

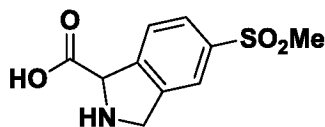
Промежуточное соединение 5. *Трет*-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

10



Стадия 1. Хлористоводородная соль 5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты

15



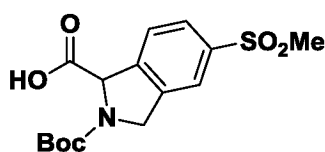
6 М водн. HCl (110 мл, 660,00 ммоль) при перемешивании добавляли к *трет*-бутил-1-циано-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (10,6 г, 32,88 ммоль) и смесь нагревали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 13,3 г липкого черного твердого вещества, которое применяли в таком виде на следующей стадии.

20

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 3,25 (s, 3H), 4,61 (q, 1H), 4,69 (q, 1H), 5,75 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,04 (s, 1H).

Стадия 2. 2-(Трет-бутоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновая кислота

25



Хлористоводородную соль 5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (7,78 г, 28 ммоль) растворяли в воде (130 мл) и 1,4-диоксане (200 мл) и добавляли 2 М водн. карбонат калия (70,0 мл, 140,00 ммоль). Добавляли одной порцией ди-*трет*-бутилдикарбонат (6,11 г, 28,00 ммоль) и раствор перемешивали при

5 комнатной температуре в течение ночи. Диоксан удаляли *in vacuo* и добавляли DCM (100 мл). В воде образовался черный осадок, который удаляли путем фильтрации. Водный раствор промывали второй раз с помощью DCM и органические смывы утилизировали.

Затем водный раствор охлаждали с помощью перемешивания на водяной бане со льдом перед добавлением EtOAc (100 мл). Значение pH постепенно доводили до 2

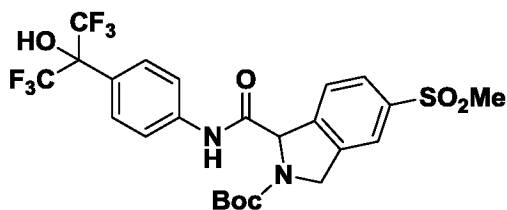
10 путем медленного добавления охлажденного 3,8 М водного HCl; двухфазную смесь перемешивали в течение нескольких минут перед разделением фазы EtOAc. Водный раствор промывали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные экстракты EtOAc промывали водой (1x100 мл) и солевым раствором (50 мл) перед высушиванием над

15 MgSO₄. Полученное фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (4,55 г, 47,5%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд= 681 [2M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1,6*:1) δ 1,41*, 1,46 (s, 9H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,68 – 4,8 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 7,60*,

20 7,63 (d, 1H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 7,95, 7,98* (s, 1H).

Стадия 3. *Трет*-бутил-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат



25 2-(*Трет*-бутоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновую кислоту (4,40 г, 12,89 ммоль) и 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (3,34 г, 12,89 ммоль) объединяли в этилацетате (50 мл) с получением суспензии перед добавлением триэтиламина (5,39 мл, 38,67 ммоль) с получением темно-коричневого раствора. Раствор охлаждали путем перемешивания на водяной бане со льдом перед

30 добавлением ТЗР (50% в EtOAc, 15,35 мл, 25,78 ммоль) с помощью капельной

воронки. Добавление контролировали с обеспечением того, чтобы температура не превышала 5°C. Через один час реакционный раствор промывали водой (2 x 50 мл). Объединенные водные смывы экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали 0,1 М водн. HCl (2 x 50 мл) и

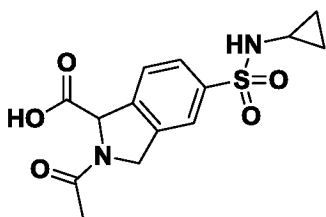
5 солевым раствором (25 мл) перед высушиванием над MgSO₄. Их фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0–60% EtOAc в н-гептане с получением указанного в заголовке соединения (4,95 г, 66%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд= 581 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров

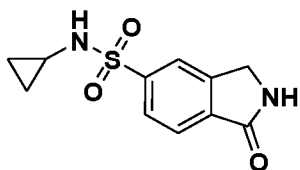
10 1,8*:1) δ 1,35*, 1,47 (s, 9H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,69 – 4,88 (m, 2H), 5,61*, 5,63 (s, 1H), 7,6 – 7,76 (m, 5H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 7,98, 8,01* (s, 1H), 8,63*, 8,65 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

Промежуточное соединение 6. 2-Ацетил-5-(циклопропилсульфамоил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоновая кислота

15



Стадия 1. N-Циклопропил-1-оксоизоиндолин-5-сульфонамид

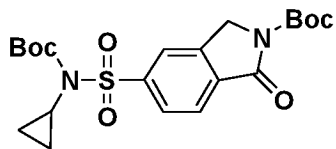


20 Циклопропанамин (1,848 г, 32,38 ммоль) добавляли к 1-оксоизоиндолин-5-сульфонилхлориду (2,5 г, 10,79 ммоль, полученному как описано для промежуточного соединения 3, стадия 1 и 2) в DCM (30 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (125 мл), экстрагировали с помощью DCM

25 (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением N-циклопропил-1-оксоизоиндолин-5-сульфонамида (1,60 г, 58,8%) в виде желтого твердого вещества. Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=253 [M+H]⁺

Стадия 2. Трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



5

Ди-трет-бутилдикарбонат (1,938 г, 8,88 ммоль) добавляли к *N*-циклопропил-1-оксоизоиндолин-5-сульфонамиду (1,6 г, 6,34 ммоль) и DMAP (1,085 г, 8,88 ммоль) в MeCN (20 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×75 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 30-40% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (1,10 г, 38,3%) в виде бледно-желтого масла.

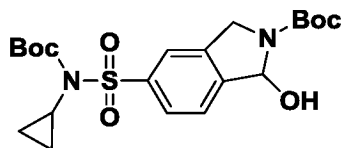
10

15

LC/MS: масса/заряд=397 [M+H-*t*Bu]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,88 – 0,92 (m, 2H), 1,11 – 1,14 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,61 (s, 9H), 2,82 – 2,87 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 8,05 – 8,06 (m, 2H), 8,13 (s, 1H).

20

Стадия 3. Трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат



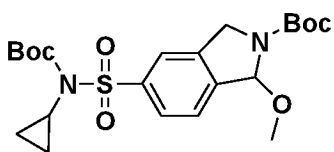
25

DIBAL-H (1 М в THF) (4,42 мл, 4,42 ммоль) добавляли к трет-бутил-5-(*N*-(трет-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилату (1 г, 2,21 ммоль) в DCM (25 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором сегнетовой соли (25 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄,

фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата (0,92 г, 92%) в виде бледно-желтого масла. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 LC/MS: масса/заряд=437 [M-OH]⁺.

Стадия 4. Трет-бутил-5-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-циклопропилсульфамоил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат



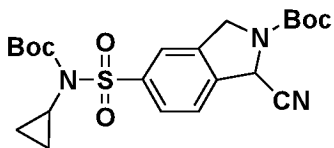
10 PPTs (50,9 мг, 0,20 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилату (920 мг, 2,02 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления Et₃N (4,51 мл, 32,38 ммоль) и концентрировали *in vacuo* с получением

15 *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилата (940 мг, 99%) в виде темно-фиолетового масла. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=437 [M -MeO]⁺

20

Стадия 5. Трет-бутил-5-(N-(трет-бутоксикарбонил)-N-циклопропилсульфамоил)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат



BF₃·Et₂O (0,38 мл, 3,01 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилату (940 мг, 2,01 ммоль) и триметилсиланкарбонитрилу (299 мг, 3,01 ммоль) в DCM (25 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (25 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл),

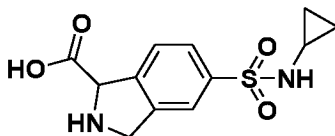
25

органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением темного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилата (240 мг, 25,8%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=464 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,82 – 0,85 (m, 2H), 1,03 – 1,10 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,56 (d, 9H), 2,77 – 2,82 (m, 1H), 4,77 – 4,80 (m, 2H), 5,80 (d, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 1H), 7,93 – 7,99 (m, 2H).

10

Стадия 6. 5-(*N*-Циклопропилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновая кислота

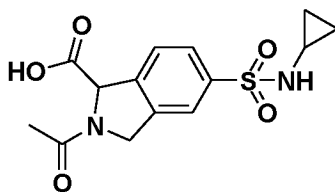


Трет-бутил-5-(*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-*N*-циклопропилсульфамоил)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат (240 мг, 0,52 ммоль) добавляли к 6 М водн. HCl (2,4 мл, 14,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(*N*-циклопропилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (110 мг, 75%) в виде твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=283 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Стадия 7. 2-Ацетил-5-(циклопропилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоновая кислота



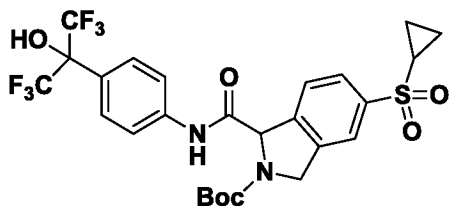
Уксусный ангидрид (39,8 мг, 0,39 ммоль) добавляли к 5-(*N*-циклопропилсульфамоил)-изоиндолин-1-карбоновой кислоте (110 мг, 0,39 ммоль) и Et_3N (0,217 мл, 1,56 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенной 2-ацетил-5-(циклопропилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоновой кислоты (110 мг,

25

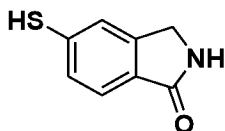
87%), которую применяли без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=325 [M+H]⁺.

- Промежуточное соединение 7. Трет-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-{{4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил}карбамоил}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат



- 10 Стадия 1. 5-Меркаптоизоиндолин-1-он

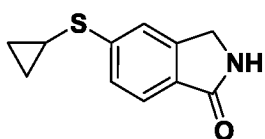


2-Метилбутан-2-олат натрия (31,2 г, 282,96 ммоль) добавляли к 5-бромизоиндолин-1-ону (30 г, 141,48 ммоль) и фенилметантиолу (35,1 г, 282,96 ммоль) в DMF (300 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов.

- 15 Реакционную смесь гасили водой (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 5-(бензилтио)изоиндолин-1-она (6,00 г, 16,61%) в виде желтого твердого вещества. Водный слой подкисляли 2 М HCl и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением 5-меркаптоизоиндолин-1-она (15,00 г, 64,2%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=166 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,32 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 7,37 – 7,40 (m, 1H), 7,49 – 7,54 (m, 2H), 8,45 (s, 1H).

- 25 Стадия 2. 5-(Циклопропантио)изоиндолин-1-он



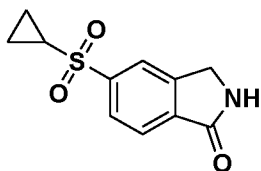
5-Меркаптоизоиндолин-1-он (8 г, 48,42 ммоль) добавляли к бромциклопропану

(8,79 г, 72,63 ммоль) и NaH (2,32 г, 96,85 ммоль) в DMF (100 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (300 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого
 5 твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 30-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-(циклопропилтио)изоиндолин-1-она (5,00 г, 50,3%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=206 [M+H]⁺.

10

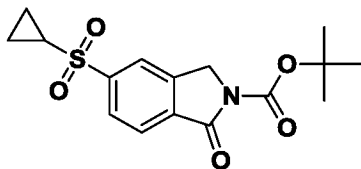
Стадия 3. 5-(Циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-он



mCPBA (10,51 г, 60,89 ммоль) добавляли к 5-(циклопропилтио)изоиндолин-1-ону (5 г, 24,36 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденному до 0°C в течение периода, составляющего 5 минут, в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при
 15 комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-она (6,00 г, неочищенного) в виде белого
 20 твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=238 [M+H]⁺.

Стадия 4. Трет-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат



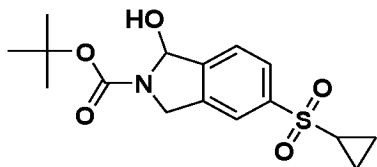
25 Вос-ангидрид (8,81 мл, 37,93 ммоль) добавляли к 5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-ону (6 г, 25,29 ммоль) и DMAP (4,63 г, 37,93 ммоль) в DCM (120 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл),

органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-

5 бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (7,10 г, 83%) в виде твердого вещества.
LC/MS: масса/заряд=401 $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeCN}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,10 – 1,13 (m, 2H), 1,39 – 1,43 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 2,48 – 2,54 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 8,02 – 8,10 (m, 3H).

10

Стадия 5. *Трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат



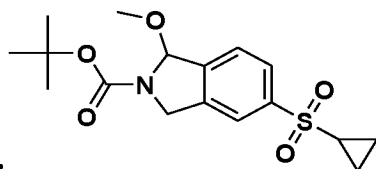
DIBAL-H (42,1 мл, 42,09 ммоль) по каплям добавляли к *трет*-бутил-5-

15 (циклопропилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилату (7,1 г, 21,04 ммоль) в DCM (140 мл), охлажденному до 0°C в течение периода, составляющего 10 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором сегнетовой соли (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), органический слой высушивали над

20 Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата (6,80 г).

LC/MS: масса/заряд=266 $[\text{M}-\text{OH}-t\text{Bu}]^+$.

Стадия 6. *Трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-



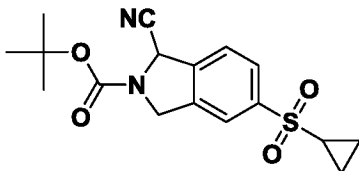
25 карбоксилат

PPTs (0,067 г, 0,27 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилату (0,9 г, 2,65 ммоль) в MeOH (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили Et_3N (50 мл). Полученную смесь концентрировали

при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилата (5,80 г, 83%).

LC/MS: масса/заряд=266 [M-MeO-*t*Bu]⁺.

5 Стадия 7. *Трет*-бутил-1-циано-5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



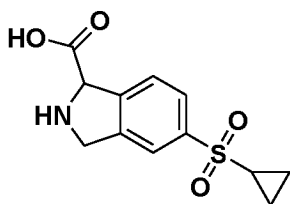
BF₃·Et₂O (3,12 мл, 24,62 ммоль) по каплям добавляли к *трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилату (5,8 г, 16,41 ммоль) и TMS-CN (3,30 мл, 24,62 ммоль) в DCM (120 мл) при -78°C в атмосфере азота.

10 Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (150 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением темного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc

15 в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-1-циано-5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (2,400 г, 42,0). LC/MS: масса/заряд=366 [M+H+NH₃]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,06 – 1,15 (m, 2H), 1,35 – 1,51 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 2,48 – 2,54 (m, 1H), 4,82 – 4,89 (m, 2H), 5,82 – 5,88 (m, 1H), 7,66 – 7,74 (m, 1H), 7,89 – 8,07 (m, 2H).

20

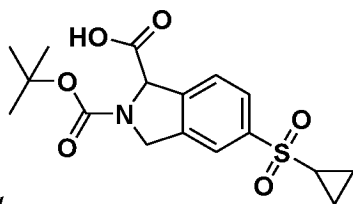
Стадия 8. 5-(Циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



Смесь *трет*-бутил-1-циано-5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (2,38 г, 6,83 ммоль) в HCl (6 М, 24 мл, 144,00 ммоль) перемешивали при 70°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2,2 г 5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты в виде темного твердого вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд=268 [M+H]⁺.

Стадия 9. 2-(Трет-бутоксикарбонил)-5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-

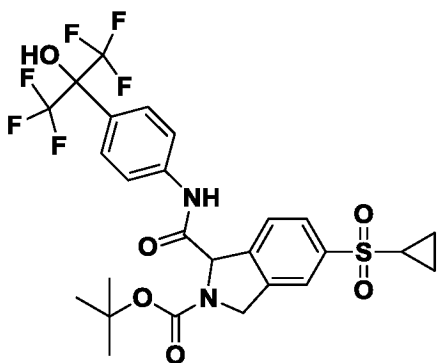


карбоновая кислота

Вос₂O (1,91 мл, 8,23 ммоль) добавляли к 5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-
 5 карбоновой кислоте (2,2 г, 8,23 ммоль) и Et₃N (4,59 мл, 32,92 ммоль) в DCM (40 мл)
 в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре
 в течение 12 часов. Реакционную смесь подкисляли 1 М HCl. Полученную смесь
 экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), органический слой высушивали над
 Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением темного масла. Неочищенный
 10 продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с
 градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха
 с получением 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-(циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-
 карбоновой кислоты (2,20 г, 72,8%).

LC/MS: масса/заряд=268 [M+H-Вос]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,00 – 1,27 (m,
 4H), 1,45 (s, 9H), 2,82 – 2,88 (m, 1H), 4,68 – 4,78 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 7,60 – 7,66 (m,
 15 1H), 7,82 – 7,93 (m, 2H).

Стадия 10. Трет-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
 гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат



20

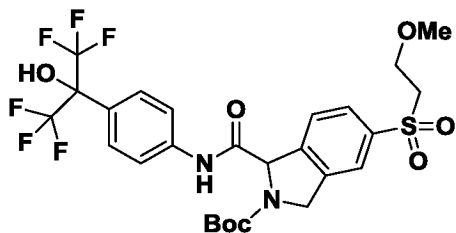
DIPEA (1,426 мл, 8,17 ммоль) добавляли к 2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-
 (циклопропилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте (1 г, 2,72 ммоль), HATU
 (1,138 г, 2,99 ммоль) и 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу (0,705 г,
 2,72 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали
 25 при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили

насыщенным NH_4Cl (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением темного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 77%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

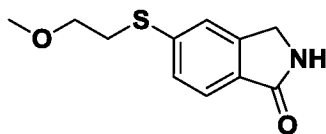
5 LC/MS: масса/заряд=609 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1,8*:1) δ 1,04 – 1,21 (m, 4H), 1,35*, 1,47 (s, 9H), 2,84 – 2,86 (m, 1H), 4,73 – 4,86 (m, 2H), 5,61*, 5,63 (s, 1H), 7,61 – 7,78 (m, 5H), 7,83 – 7,89 (m, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H),
10 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Промежуточное соединение 8. Трет-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат

15



Стадия 1. 5-(2-Метоксиэтилтио)изоиндолин-1-он

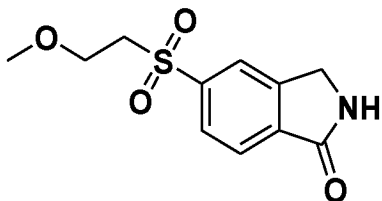


20 1-Бром-2-метоксиэтан (12,62 г, 90,79 ммоль) добавляли к 5-меркаптоизоиндолин-1-ону (10 г, 60,53 ммоль) и K_2CO_3 (16,73 г, 121,06 ммоль) в DMF (200 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл), органический слой промывали водой (2×200 мл) и солевым
25 раствором (1×200 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 30-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-((2-

метоксиэтил)тио)изоиндолин-1-она (9,60 г, 71%).

LC/MS: масса/заряд = 224 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,25 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,56 (t, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,39 – 7,58 (m, 3H), 8,49 (s, 1H).

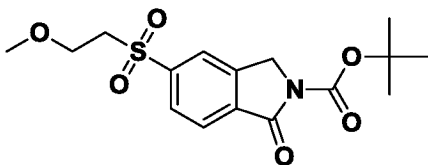
5 Стадия 2. 5-((2-Метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-он



mCPBA (15,58 г, 90,29 ммоль) порциями добавляли к 5-((2-метоксиэтил)тио)изоиндолин-1-ону (9,6 г, 42,99 ммоль) в DCM (60 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 3 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным Na_2CO_3 (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (6×150 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением 5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-она (8,20 г, 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт непосредственно применяли на следующей стадии.

15 LC/MS: масса/заряд = 256 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3,09 (s, 3H), 3,61 – 3,71 (m, 4H), 4,50 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

Стадия 3. Трет-бутил-5-(2-метоксиэтилсульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат

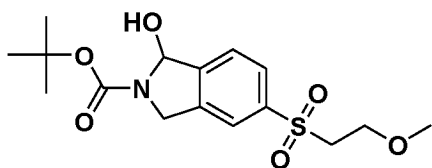


20 DMAP (5,81 г, 47,59 ммоль) добавляли к 5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-ону (8,1 г, 31,73 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (11,05 мл, 47,59 ммоль) в MeCN (160 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с 25 градиентом элюирования 0-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции

выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (7,20 г, 63,2%) в виде коричневого твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд = 300 [M+H-tBu]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,55 (s, 9H), 3,08 (s, 3H), 3,65 – 3,72 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 7,98 – 8,06 (m, 2H), 8,22 (s, 1H).

Стадия 4. Трет-бутил-1-гидрокси-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат

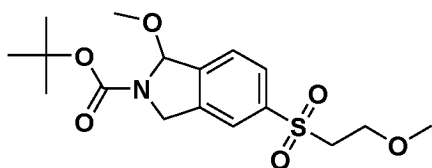


10 DIBAL-H (5,76 г, 40,52 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилату (7,2 г, 20,26 ммоль) в DCM (140 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором сегнетовой соли (50 мл), экстрагировали с помощью DCM

15 (3×50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-1-гидрокси-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (6,50 г, 90%).

LC/MS: масса/заряд = 340 [M-OH]⁺.

20 *Стадия 5. Трет-бутил-1-метокси-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат*

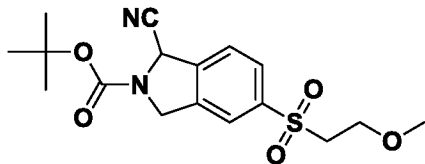


PPTs (0,457 г, 1,82 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-1-гидрокси-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (6,5 г, 18,19 ммоль) в MeOH

25 (130 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили Et₃N (150 мл), органический слой фильтровали и выпаривали с получением *трет*-бутил-1-метокси-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (6,50 г, 96%) в виде коричневого масла.

LC/MS: масса/заряд = 340 [M-MeO]⁺.

Стадия 6. Трет-бутил-1-циано-5-(2-метоксиэтилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



5

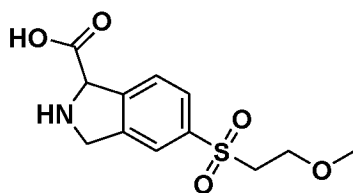
BF₃·Et₂O (3,79 мл, 29,88 ммоль) по каплям добавляли к *tert*-бутил-1-метокси-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (7,4 г, 19,92 ммоль) и TMS-CN (4,01 мл, 29,88 ммоль) в DCM (148 мл), охлажденным до -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (150 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением фиолетового масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *tert*-бутил-1-циано-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (3,20 г, 43,8%).

10

15

LC/MS: масса/заряд = 384 [M+H+NH₃]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,52 (s, 9H), 3,11 (s, 3H), 3,64 (s, 4H), 4,77 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 7,82 – 8,00 (m, 3H).

Стадия 7. 5-((2-Метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



20

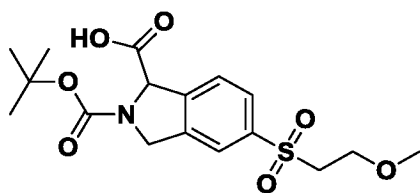
Смесь *tert*-бутил-1-циано-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (3,2 г, 8,73 ммоль) в HCl (6 M, 0,2 мл, 1,20 ммоль) нагревали до 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенной 5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (3,2 г), которую применяли без дополнительной очистки.

25

LC/MS: масса/заряд = 286 [M+H]⁺.

Стадия 8. 2-(Трет-бутоксикарбонил)-5-(2-метоксиэтилсульфонил)изоиндолин-1-

карбоновая кислота

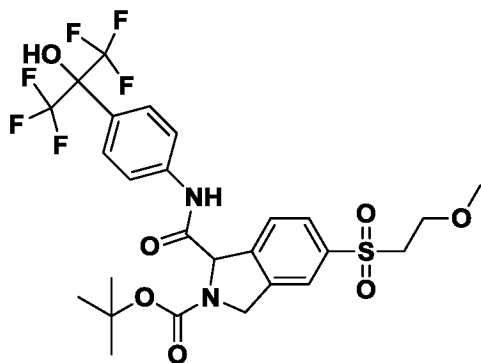


Вос-ангидрид (2,60 мл, 11,22 ммоль) добавляли к 5-((2-метоксиэтил)сульфонил)-
 5 изоиндолин-1-карбоновой кислоте (3,2 г, 11,22 ммоль) и Et₃N (6,25 мл, 44,86 ммоль)
 в DCM (64 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при
 комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 1 М HCl.
 Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3×60 мл), органический слой
 высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением темного твердого
 вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на
 10 диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции
 выпаривали досуха с получением 2-(*tert*-бутоксикарбонил)-5-((2-
 метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (2,80 г, 64,8%).

LC/MS: масса/заряд = 286 [M+H-Вос]⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,3*:1) δ 1,43*, 1,48 (s, 9H), 3,11 (s,
 15 3H), 3,63 (s, 4H), 4,73 – 4,76 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 7,60 – 7,96 (m, 3H), 13,28 (1H, brs).

Стадия 9. Трет-бутил-1-{{4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-
 ил)фенил}карбамоил}-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-
 карбоксилат



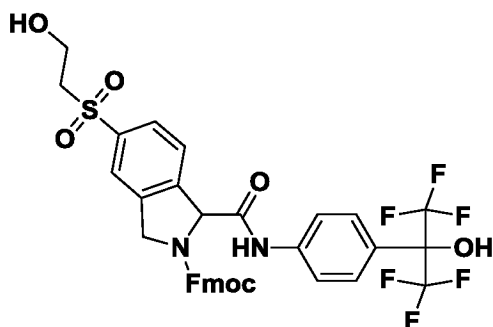
20

DIPEA (3,81 мл, 21,79 ммоль) добавляли к 2-(*tert*-бутоксикарбонил)-5-((2-
 метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте (2,8 г, 7,26 ммоль), 2-(4-
 аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу (1,883 г, 7,26 ммоль) и HATU
 (3,04 г, 7,99 ммоль) в DCM (56 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор
 25 перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь

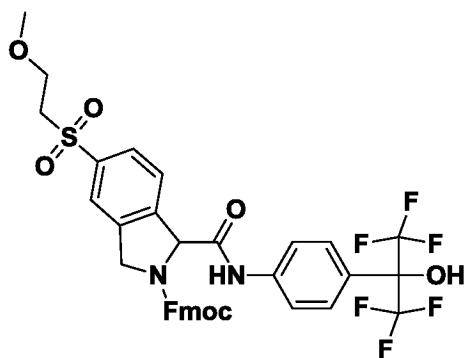
гасили насыщенным водным NH_4Cl (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением темного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (3,53 г, 96%).

LC/MS: масса/заряд = 571 $[\text{M}+\text{H}-t\text{Bu}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1,8*:1) δ 1,34*, 1,48 (s, 9H), 3,09 (s, 3H), 3,58 – 3,60 (m, 4H), 4,66 – 4,89 (m, 2H), 5,60*, 5,62 (s, 1H), 7,59 – 7,78 (m, 5H), 7,81 – 7,87 (m, 1H), 7,91 – 7,99 (m, 1H), 8,63*, 8,64 (s, 1H), 10,74 (1H, s).

Промежуточное соединение 9. (9*H*-Флуорен-9-ил)метил-1-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенилкарбамоил)-5-(2-гидроксиэтилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



Стадия 1. (9*H*-Флуорен-9-ил)метил-1-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенилкарбамоил)-5-(2-метоксиэтилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



20

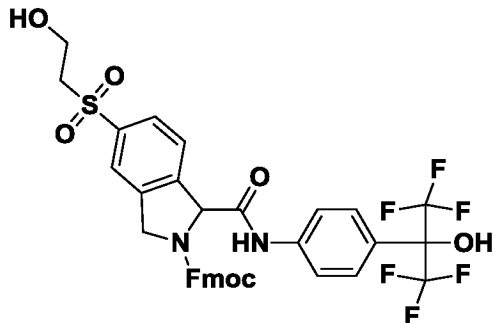
9-Флуоренилметилхлорформат (73,7 мг, 0,28 ммоль) добавляли к *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (100 мг, 0,19 ммоль,

полученному как описано в примере 700) и насыщ. водн. NaHCO_3 (4 мл) в DCM (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с
 5 получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 30-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (9H-флуорен-9-ил)метил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата
 10 (120 мг, 84%).

LC/MS: масса/заряд = 749 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1,1*:1) δ 3,11*, 3,12 (s, 3H), 3,60 – 3,64 (m, 4H), 4,14 – 4,42 (m, 3H), 4,78 – 5,03 (m, 2H), 5,72, 5,82* (s, 1H), 6,92 – 7,00 (m, 1H), 7,22 – 7,50 (m, 3H), 7,55 – 7,84 (m, 8H), 7,86 – 7,96 (m, 2H), 8,00 – 8,05 (m, 1H), 8,67, 8,69* (s, 1H), 10,84, 10,88* (s, 1H).

15

Стадия 2. (9H-Флуорен-9-ил)метил-1-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенилкарбамоил)-5-(2-гидроксиэтилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат

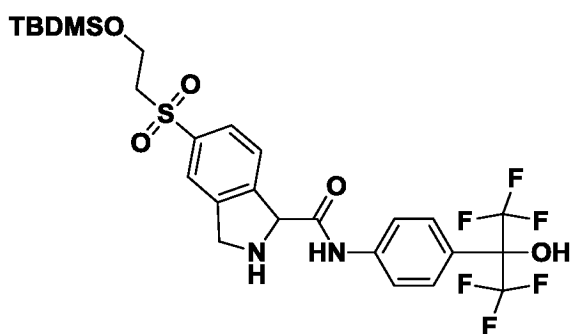


Трехбромистый бор (1088 мг, 4,34 ммоль) по каплям добавляли к (9H-флуорен-9-ил)метил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-
 20 ((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (650 мг, 0,87 ммоль) в DCM (20 мл), охлажденному до -40°C в течение периода, составляющего 20 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили льдом (50 мл), экстрагировали с помощью DCM
 25 (3x75 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-80% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением

(9H-флуорен-9-ил)метил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((2-гидроксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (442 мг, 69,3%).

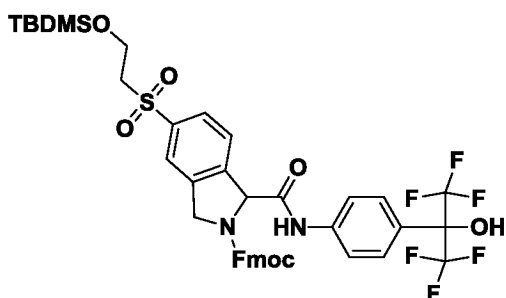
LC/MS: масса/заряд=735 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,2*:1) δ 3,46 – 3,49 (m, 2H), 3,68 – 3,71 (m, 2H), 4,16 – 4,38 (m, 3H), 4,88 – 5,03 (m, 3H), 5,72, 5,82* (s, 1H), 6,94 – 7,00 (m, 1H), 7,23 – 7,32 (m, 1H), 7,34 – 7,49 (m, 2H), 7,56 – 7,85 (m, 8H), 7,87 – 7,96 (m, 2H), 8,01 – 8,06 (m, 1H), 8,67, 8,69* (s, 1H), 10,85, 10,90* (s, 1H).

10 Промежуточное соединение 10. 5-((2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид



15

Стадия 1. (9H-Флуорен-9-ил)метил-5-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилат



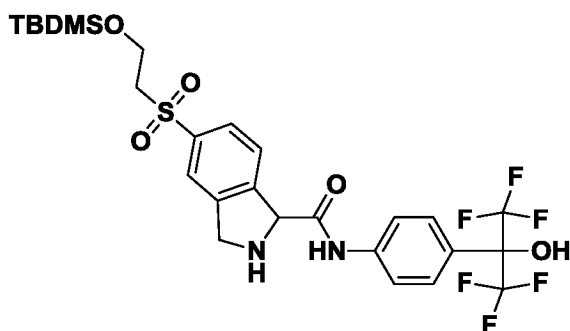
20 Трет-бутилхлордиметилсилан (451 мг, 2,99 ммоль) добавляли к (9H-флуорен-9-ил)метил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((2-гидроксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (440 мг, 0,60 ммоль), 2,6-диметилпиридину (193 мг, 1,80 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Реакционную смесь

гасили водой (15 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (9*H*-флуорен-9-ил)метил-5-((2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (320 мг, 62,9%).

LC/MS: масса/заряд=849 [M+H]⁺.

10

Стадия 2. 5-((2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид

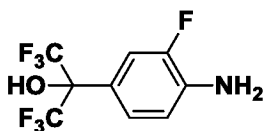


Диэтиламин (267 мг, 3,65 ммоль) добавляли к (9*H*-флуорен-9-ил)метил-5-((2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату (310 мг, 0,37 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-((2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (210 мг, 92%).

20

LC/MS: масса/заряд=627 [M+H]⁺.

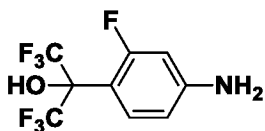
25 **Промежуточное соединение 11.** *2-(4-Амино-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол*



2-Фторанилин (3 г, 27,00 ммоль), сесквигидрат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-она (4,23 мл, 34,60 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,54 г, 2,84 ммоль) смешивали во флаконе в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C в течение ночи. Содержимое реакционной смеси затем разбавляли 600 мл этилацетата и промывали NaHCO₃ (насыщ.). Затем этилацетатную фазу промывали солевым раствором, высушивали с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. С помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 0-20% EtOAc в гептанах получали продукт с примесями, который очищали повторно при аналогичных условиях с получением 2-(4-амино-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ола (2,3 г, 31%).

LC/MS: масса/заряд = 276 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 5,55 (s, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 8,44 (s, 1H).

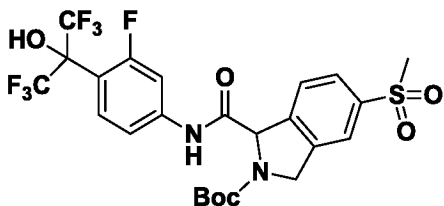
15 **Промежуточное соединение** 12. 2-(4-Амино-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол



К 3-фторанилину (3 г, 27,00 ммоль) во флаконе добавляли сесквигидрат 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-она (4,23 мл, 34,60 ммоль) и гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,54 г, 2,84 ммоль). Пробирку затем продували азотом, закупоривали и нагревали в течение ночи при 90°C. Содержимое реакционной смеси затем разбавляли этилацетатом и промывали 3 раза с помощью NaHCO₃ (насыщ.). Затем этилацетатную фазу промывали солевым раствором, высушивали с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Целевой продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с применением 0-20% этилацетата в гептане. В результате этого получали твердое вещество, которое перекристаллизовывали с применением гексанов и этилацетата. 2-(4-Амино-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (1,22 г, 16,3%) получали в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд = 276 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 5,78 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,33 (s, 1H).

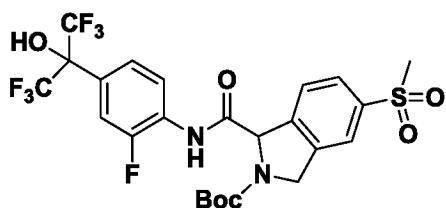
Промежуточное соединение 13. *Трет*-бутил-1-{[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



2-(*Трет*-бутоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновую кислоту (345 мг, 1,01 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл) и добавляли 2-(4-амино-2-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (280 мг, 1,01 ммоль) и триэтиламин (0,282 мл, 2,02 ммоль). Затем к полученному раствору добавляли ТЗР (643 мг, 2,02 ммоль, 50% в EtOAc). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. LCMS указала на полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М HCl. Слои разделяли с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 40% EtOAc в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-1-((3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (422 мг, 69,5%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд = 601 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 1,34*, 1,47 (s, 9H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,71 – 4,86, (m, 2H), 5,6*, 5,62 (s, 1H), 7,51 (td, 1H), 7,63 – 7,71 (m, 2H), 7,75 – 7,81 (m, 1H), 7,85 – 7,91 (m, 1H), 7,98, 8,02* (s, 1H), 8,84*, 8,86 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

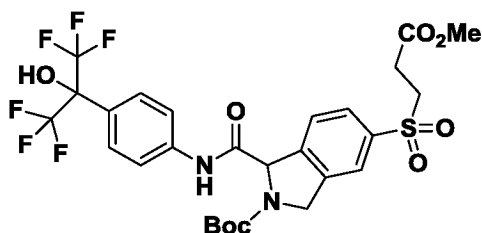
Промежуточное соединение 14. *Трет*-бутил-1-{[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



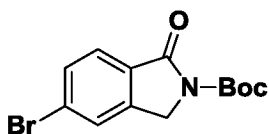
2-(*Трет*-бутоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновую кислоту (345 мг, 1,01 ммоль) суспендировали в DCM (5 мл) и добавляли 2-(4-амино-3-фторфенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (280 мг, 1,01 ммоль) и триэтиламин (0,282 мл, 2,02 ммоль). Затем к полученному раствору добавляли ТЗР (1,203 мл, 2,02 ммоль) 50% в EtOAc. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. LCMS указала на полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М HCl. Слои разделяли с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 40% EtOAc в гептане. Полностью чистые фракции объединяли и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-1-((2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (402 мг, 66,3%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд = 601 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 1,38*, 1,47 (s, 9H), 3,21, 3,23* (s, 3H), 4,7 – 4,85 (m, 2H), 5,81*, 5,85 (s, 1H), 7,42 – 7,58 (m, 2H), 7,67*, 7,72 (d, 1H), 7,88 – 8,06 (m, 3H), 8,92 (s, 1H), 10,60, 10,63* (s, 1H).

Промежуточное соединение 15. *Трет*-бутил-1-{{4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил}карбамоил}-5-[(3-метокси-3-оксопропил)сульфонил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



Стадия 1. *Трет*-бутил-5-бром-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат

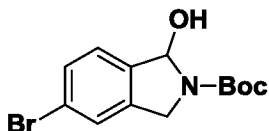


(Boc)₂O (69,5 г, 318,33 ммоль) медленно добавляли к 5-бромизоиндолин-1-ону (45 г, 212,22 ммоль) и DMAP (38,9 г, 318,33 ммоль) в ацетонитриле (1000 мл) при

комнатной температуре в течение периода, составляющего 30 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 12 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали с помощью воды (500 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×500 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *tert*-бутил-5-бром-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (55,0 г, 83%).

LC/MS: масса/заряд = 256,258 [M-*t*Bu+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,62 (s, 9H), 4,76 (s, 2H), 7,63 – 7,66 (m, 2H), 7,78 (d, J=8,0 Гц, 1H).

Стадия 2. *Трет*-бутил-5-бром-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат

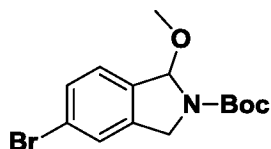


Три-*tert*-бутоксидальюмогидрид лития (61,1 г, 240,26 ммоль) медленно добавляли к *tert*-бутил-5-бром-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилату (50 г, 160,17 ммоль) в THF (800 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 45 минут, в атмосфере азота.

Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили льдом (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 10-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *tert*-бутил-5-бром-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата (40,0 г, 79%).

LC/MS: масса/заряд = 240,242 [M-*t*Bu-OH]⁺.

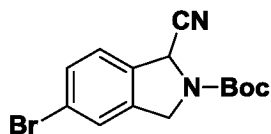
Стадия 3. *Трет*-бутил-5-бром-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат



PPTs (3,20 г, 12,73 ммоль) медленно добавляли к *tert*-бутил-5-бром-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилату (20 г, 63,66 ммоль) в MeOH (400 мл) при комнатной температуре в течение периода, составляющего 15 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали с помощью Et₃N (100 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-5-бром-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилата (20,00 г, 96%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров 1:1) δ 1,55 (s, 9H), 3,23, 3,32 (s, 3H), 4,57 – 4,75 (m, 2H), 6,23, 6,33 (s, 1H), 7,29 – 7,34 (m, 1H), 7,42 – 7,50 (m, 2H).

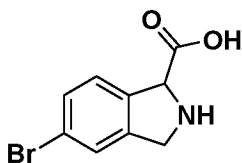
Стадия 4. Трет-бутил-5-бром-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат



BF₃·Et₂O (11,58 мл, 91,41 ммоль) по каплям добавляли к *tert*-бутил-5-бром-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилату (20 г, 60,94 ммоль) и TMS-CN (12,25 мл, 91,41 ммоль) в DCM (400 мл) при -78°C в течение периода, составляющего 45 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали с помощью льда/воды (300 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 10-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *tert*-бутил-5-бром-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилата (15,0 г, 76%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров 1,5*:1) δ 1,54, 1,58* (s, 9H), 4,68, 4,72* (s, 2H), 5,65*, 5,70 (s, 1H), 7,28 – 7,41 (m, 1H), 7,42 – 7,58 (m, 2H).

Стадия 5. 5-Бромизоиндолин-1-карбоновая кислота

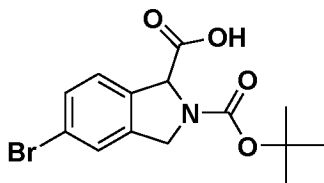


Трет-бутил-5-бром-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат (7 г, 21,66 ммоль) медленно добавляли к 6 М HCl (140 мл) при комнатной температуре в течение периода, составляющего 35 минут, в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при

5 70°C в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 5-бромизоиндолин-1-карбоновой кислоты (5,0 г, 95%). Продукт непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 LC/MS: масса/заряд = 242,244 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 4,52 (d, J=15,0 Гц, 1H), 4,61 (d, J=15,1Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,8 Гц, 1H), 9,54 (brs, 1H), 11,29 (brs, 1H).

Стадия 6. 5-Бром-2-(трет-бутоксикарбонил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



(Voc)₂O (5,41 г, 24,79 ммоль) медленно добавляли к 5-бромизоиндолин-1-карбоновой

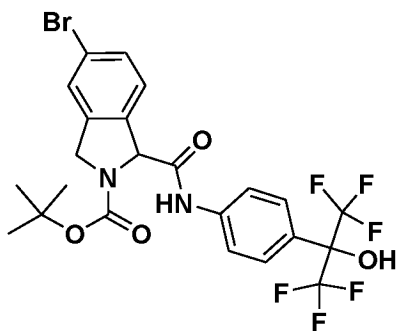
15 кислоте (5 г, 20,66 ммоль) и Et₃N (11,52 мл, 82,62 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 30 минут, в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с

20 получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 10-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-бром-2-(трет-бутоксикарбонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 42,4%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров 1,6*:1) δ 1,47*, 1,49 (s, 9H), 4,61 – 4,83 (m, 2H), 5,25 – 5,32 (m, 1H), 7,32 – 7,43 (m, 3H).

25

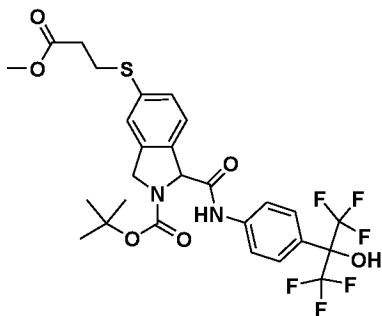
Стадия 7. Трет-бутил-5-бром-1-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенилкарбамоил)изоиндолин-2-карбоксилат



Et₃N (5,50 мл, 39,45 ммоль) добавляли к 5-бром-2-(*трет*-бутоксикарбонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте (4,5 г, 13,15 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу (3,41 г, 13,15 ммоль) и ТЗР (12,55 г, 39,45 ммоль) в DCM (100 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным NH₄Cl (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-60% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-5-бром-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (5,70 г, 74,3%).

LC/MS: масса/заряд = 583,585 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,7*:1) δ 1,34*, 1,45 (s, 9H), 4,61 – 4,77 (m, 2H), 5,43 – 5,47 (m, 1H), 7,36 (dd, *J*=10,8, 8,1 Гц, 1H), 7,50 (dd, *J*=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,61 – 7,74 (m, 5H), 8,61*, 8,63 (s, 1H), 10,63, 10,64* (s, 1H).

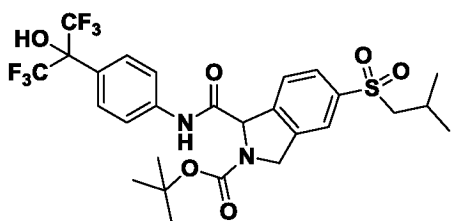
Стадия 8. *Трет*-бутил-1-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенилкарбамоил)-5-(3-метокси-3-оксипропилтио)изоиндолин-2-карбоксилат



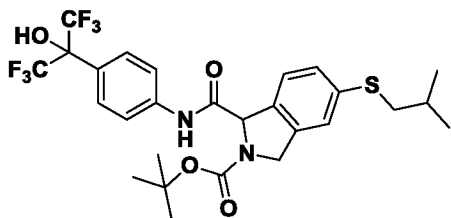
DIPEA (5,14 мл, 29,40 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-5-бром-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату

- (5,7 г, 9,77 ммоль), метил-3-меркаптопропаноату (1,174 г, 9,77 ммоль), Pd₂(dba)₃ (0,447 г, 0,49 ммоль) и Xantphos (0,565 г, 0,98 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×125 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((3-метокси-3-оксипропил)тио)изоиндолин-2-карбоксилата (5,5 г, 90%).
- LC/MS: масса/заряд = 623 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,54 (s, 9H), 2,65 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,19 (t, J=7,5 Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,77 – 4,90 (m, 2H), 5,48 – 5,65 (m, 1H), 7,31 – 7,63 (m, 7H), 9,38 (brs, 1H).

- 15 **Промежуточное соединение 16** . *Трет*-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



- 20 *Стадия 1*. *Трет*-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метилпропил)сульфанил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

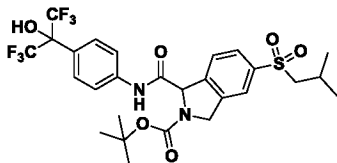


- Раствор *трет*-бутил-5-бром-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (150 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали перед добавлением Xantphos (14,88 мг, 0,03 ммоль), DIPEA (0,054 мл, 0,31 ммоль), Pd₂(dba)₃ (11,77 мг, 0,01 ммоль) и 2-метилпропан-1-тиола

(162 мг, 1,80 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 40 мин. Исходя из LCMS реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане. Трет-бутил-1-1-1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-илфенилкарбамоил-5-[(2-метилпропил)сульфанил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат (130 мг, 85%) получали в виде пены.

LC/MS: масса/заряд= 591 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 3*:1) 0,98 (d, 6H), 1,34*, 1,45 (s, 9H), 1,73 - 1,83 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 4,53 - 4,74 (m, 2H), 5,43*, 5,46 (d, 1H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 7,28 - 7,4 (m, 2H), 7,6 - 7,66 (m, 2H), 7,7 - 7,75 (m, 2H), 8,61*, 8,63 (s, 1H), 10,60, 10,61* (s, 1H).

Стадия 2. Трет-бутил-1-1-1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-илфенилкарбамоил-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат

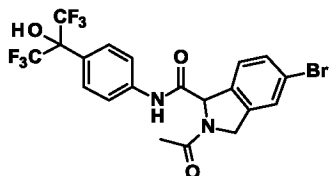


Трет-бутил-1-1-1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-илфенилкарбамоил-5-[(2-метилпропил)сульфанил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат (127 мг, 0,21 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли mCPBA (≥77%) (115 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. По истечении этого времени LCMS указала на присутствие приблизительно 20% сульфоксида. Добавляли mCPBA (≥77%) (30 мг, 0,13 ммоль) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 10 мин. LCMS указала на полное четкое превращение в сульфон. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и дважды промывали 1 М водным NaOH. DCM высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-1-1-1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-илфенилкарбамоил-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилата (130 мг, 97%) в виде пены. Материал применяли на следующей стадии без очистки.

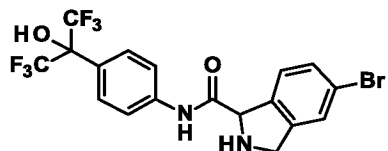
LC/MS: масса/заряд= 625 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 0,92 - 1 (m, 6H), 1,35*, 1,47 (s, 9H), 2 - 2,08 (m, 1H), 3,2 (t, 2H), 4,69 - 4,86 (m,

2H), 5,61*, 5,63 (d, 1H), 7,61 - 7,76 (m, 5H), 7,84 - 7,88 (m, 1H), 7,95, 7,98* (s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 10,76, 10,77* (s, 1H).

Промежуточное соединение 17. 2-Ацетил-5-бром-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид



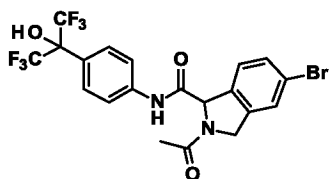
Стадия 1. 5-Бром-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид



10 *Трет*-бутил-5-бром-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-изоиндолин-2-карбоксилат (300 мг, 0,51 ммоль) растворяли в DCM (4 мл) и добавляли TFA (2 мл, 25,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток растворяли в метаноле. Данный
15 раствор загружали в картридж Isolute™ SCX, 10 г (предварительно промытый метанолом). Картридж промывали метанолом и затем продукт элюировали с помощью 7 М NH₃ в метаноле. Метанольный аммиак удаляли *in vacuo* с получением 5-бром-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (180 мг, 72,4%). Материал применяли на следующей стадии без
20 очистки.

LC/MS: масса/заряд= 483/485 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-Ацетил-5-бром-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид

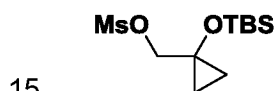


25

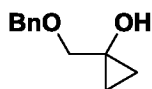
5-Бром-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (180 мг, 0,37 ммоль) суспендировали в DCM (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,104 мл, 0,75 ммоль), уксусную кислоту (0,043 мл, 0,75 ммоль) и ТЗР (50% раствор в EtOAc) (0,444 мл, 0,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М водным HCl и затем насыщенным водным NaHCO₃. Слои разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и DCM удаляли *in vacuo*. Выход считали количественным и материал применяли без дополнительной очистки.

10 LC/MS: масса/заряд= 523/525 [M-H]⁻

Промежуточное соединение 18. (1-(Трет-бутилдиметилсилилокси)циклопропил)метилметансульфонат



Стадия 1. 1-(Бензилоксиметил)циклопропанол

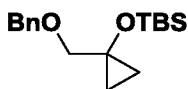


Бромид этилмагния в Et₂O (154 мл, 463,36 ммоль) по каплям добавляли к этил 2-(бензилокси)ацетату (20 г, 102,98 ммоль) и изопропоксиду титана(IV) (30,18 мл, 102,98 ммоль) в Et₂O (200 мл), охлажденному до 0°C в течение периода, составляющего 30 минут, в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (200 мл) на ледяной бане, экстрагировали с помощью EtOAc (3×250 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением серого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 1-((бензилокси)метил)циклопропан-1-ола (15,0 г, 82%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,47 – 0,52 (m, 2H), 0,56 – 0,60 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 7,23 – 7,40 (m, 5H).

30

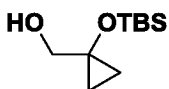
Стадия 2. 1-(Бензилоксиметил)циклопропокси)(трет-бутил)диметилсилан



Имидазол (2,86 г, 42,08 ммоль) добавляли к 1-((бензилокси)метил)циклопропан-1-олу (5 г, 28,05 ммоль) и TBDMSCl (4,65 г, 30,86 ммоль) в DCM (4 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-5% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1-((бензилокси)метил)циклопропокси)(*трет*-бутил)диметилсилана (5,30 г, 64,6%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,09 (s, 6H), 0,60 – 0,65 (m, 4H), 0,82 (s, 9H), 3,47 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 7,29 – 7,37 (m, 5H).

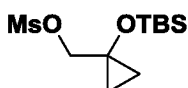
15 *Стадия 3. (1-Трет-бутилдиметилсилилокси)циклопропил)метанол*



Pd-C (40 мг, 0,38 ммоль) добавляли к 1-((бензилокси)метил)циклопропокси)(*трет*-бутил)диметилсилану (5,3 г, 18,12 ммоль) в MeOH (100 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-5% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метанола (2,3 г, 62,7%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,10 (s, 6H), 0,53 – 0,57 (m, 4H), 0,82 (s, 9H), 3,43 (d, *J*=5,7Hz, 2H), 4,65 (t, *J*=5,7Hz, 1H).

Стадия 4. (2-(9H-Флуорен-9-ил)метил-1-метил-5-(бензилтио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилат



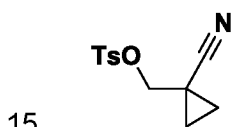
30

Et₃N (1,891 мл, 13,56 ммоль) добавляли к (1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метанолу (1,83 г, 9,04 ммоль) и MsCl (0,846 мл, 10,85 ммоль) в DCM (30 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

5 Реакционную смесь гасили водой (25 мл), экстрагировали с помощью DCM (2×25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением (1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метилметансульфоната (1,85 г, 72,9%).

10 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,17 (s, 6H), 0,76 – 0,95 (m, 13H), 3,09 (s, 3H), 4,22 (s, 2H).

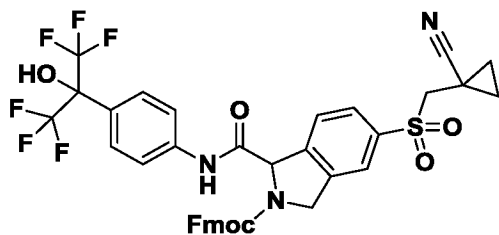
Промежуточное соединение 19. (1-Цианоциклопропил)метил-4-метилбензолсульфонат



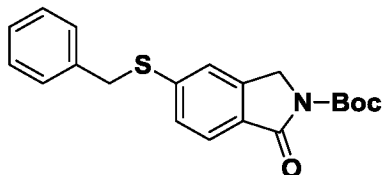
Et₃N (8,97 мл, 64,36 ммоль) добавляли к 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбонитрилу (5 г, 51,48 ммоль) и TsCl (11,78 г, 61,78 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% DCM в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1-цианоциклопропил)метил-4-метилбензолсульфоната (5,20 г, 40%).

25 LC/MS: масса/заряд= 252 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,09 (dd, *J*=7,5, 5,7Hz, 2H), 1,38 (dd, *J*=7,5, 5,4Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 7,40 (d, *J*=8,1Hz, 2H), 7,84 (d, *J*=8,1Hz, 2H).

30 **Промежуточное соединение 20.** 9*H*-Флуорен-9-ил-5-[[1-цианоциклопропил)метил]сульфонил]-1-[[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



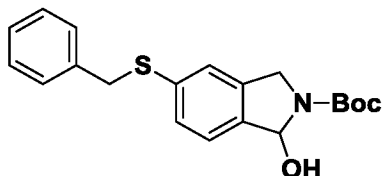
Стадия 1. *Трет-бутил-5-(бензилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат*



(Boc)₂O (87,20 г, 400,00 ммоль) добавляли к 5-(бензилтио)изоиндолин-1-ону (68,00 г, 266,7 ммоль) и DMAP (48,80 г, 400 ммоль) в MeCN (900 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью кристаллизации из MeCN с получением *tert*-бутил-5-(бензилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (60,0 г, 63%).

- 10 LC/MS: масса/заряд= 300 [M-*t*Bu+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,50 (s, 9H), 4,37 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 7,25 – 7,64 (m, 8H).

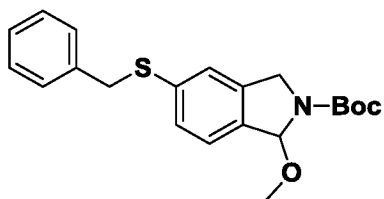
Стадия 2. *Трет-бутил-5-(бензилтио)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилат*



- 15 Три-*tert*-бутоксидалюмогидрид лития (32,2 г, 126,60 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-5-(бензилтио)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилату (30 г, 84,40 ммоль) в THF (750 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (500 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением *tert*-бутил-5-(бензилтио)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилата (29,6 г, 98%).

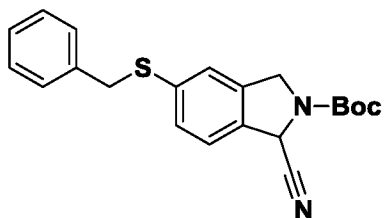
LC/MS: масса/заряд= 340 [M-OH]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,48 (s, 9H), 4,27 (s, 2H), 4,45 – 4,48 (m, 2H), 6,03 – 6,25 (m, 2H), 7,24 – 7,40 (m, 8H).

Стадия 3. Трет-бутил-5-(бензилтио)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат



- Оксид серебра(I) (77 г, 331,22 ммоль) добавляли к *tert*-бутил-5-(бензилтио)-1-гидроксиизоиндолин-2-карбоксилату (29,6 г, 82,80 ммоль) и MeI (31,1 мл, 496,83 ммоль) в толуоле (650 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт, представляющий собой *tert*-бутил-5-(бензилтио)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилат (29,6 г, 96%), непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.
- 10 LC/MS: масса/заряд= 340 [M-MeO]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1:1) δ 1,47 (s, 9H), 3,14 (brs, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,44 – 4,57 (m, 2H), 6,14, 6,19 (s, 1H), 7,22 – 7,38 (m, 8H).

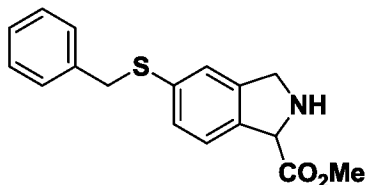
Стадия 4. Трет-бутил-5-(бензилтио)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилат



- 15 BF₃·Et₂O (15,15 мл, 119,52 ммоль) по каплям добавляли к *tert*-бутил-5-(бензилтио)-1-метоксиизоиндолин-2-карбоксилату (29,6 г, 79,68 ммоль) и триметилсиланкарбонитрилу (11,86 г, 119,52 ммоль) в DCM (600 мл), охлажденному до -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение
- 20 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением красного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-5% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением
- 25 трет-бутил-5-(бензилтио)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилата (15,50 г, 53,1%).

LC/MS: масса/заряд= 430 $[M+Na+MeCN]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 1,1*:1) δ 1,49, 1,50* (s, 9H), 4,30 (s, 2H), 4,61*, 4,63 (s, 2H), 5,99, 6,00* (s, 1H), 7,22 – 7,47 (m, 8H).

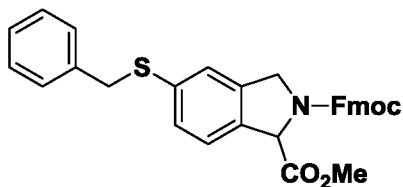
5 Стадия 5. Метил-5-(бензилтио)изоиндолин-1-карбоксилат



Хлорид водорода (12 н., 43 мл, 516,00 ммоль) медленно добавляли к *трет*-бутил-5-(бензилтио)-1-цианоизоиндолин-2-карбоксилату (19 г, 51,91 ммоль) в MeOH (30 мл), охлажденному до 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь подщелачивали 2 М NaOH (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением темного масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением метил-5-(бензилтио)изоиндолин-1-карбоксилата (8,0 г, 51,5%).

LC/MS: масса/заряд= 300 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3,65 (s, 3H), 4,02 – 4,24 (m, 4H), 4,89 (s, 1H), 7,18 – 7,37 (m, 8H).

20 Стадия 6. 2-(9H-Флуорен-9-ил)метил-1-метил-5-(бензилтио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилат

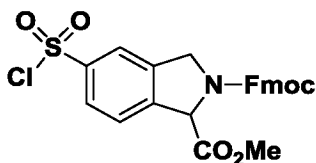


K₂CO₃ (44,6 г, 322,83 ммоль) добавляли к (9H-флуорен-9-ил)метилхлорформиату (3,48 г, 13,45 ммоль), метил-5-(бензилтио)-1H-изоиндол-1-карбоксилату (4 г, 13,45 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (60,0 мл) при 0°C в атмосфере воздуха. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (75 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×75 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с

получением черного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-5% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(бензилтио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилата (4,50 г, 5 64,1%).

LC/MS: масса/заряд= 522 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,1*:1) δ 3,59, 3,66* (s, 3H), 4,19 – 4,50 (m, 5H), 4,64 – 4,74 (m, 2H), 5,41, 5,48* (s, 1H), 7,21 – 7,93 (m, 16H).

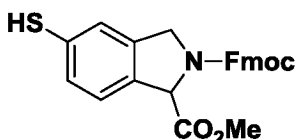
10 *Стадия 7. 2-((9H-Флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(хлорсульфонил)изоиндолин-1,2-дикарбоксилат*



Муравьиную кислоту (60 мл, 1604,35 ммоль) добавляли к 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(бензилтио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилату (5,08 г, 15 9,74 ммоль), NCS (6,50 г, 48,69 ммоль) и хлориду натрия (2,85 г, 48,69 ммоль) в DCM (140 мл) и воде (60 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (150 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(хлорсульфонил)изоиндолин-1,2-дикарбоксилата (4,40 г, 90%). Продукт 20 непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд= 498 [M+H]⁺.

25 *Стадия 8. 2-((9H-Флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-меркаптоизоиндолин-1,2-дикарбоксилат*

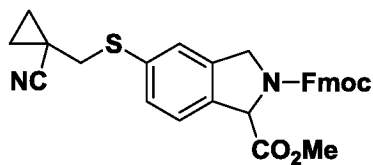


Ph₃P (9,48 г, 36,15 ммоль) добавляли к 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(хлорсульфонил)изоиндолин-1,2-дикарбоксилату (6 г, 12,05 ммоль) в DMF (18 мл) и DCM (180 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при

30°C в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-60% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-меркаптоизоиндолин-1,2-дикарбоксилата (1,6 г, 30,8%).

LC/MS: масса/заряд= 432 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров 1,1*:1) δ 3,53, 3,55* (s, 1H), 3,67, 3,79* (s, 3H), 4,24, 4,36* (t, J=6,7Hz, 1H), 4,43 – 4,59 (m, 2H), 4,74 – 4,91 (m, 2H), 5,39 – 5,43, 5,52 – 5,56 (m, 1H), 7,18 – 7,25 (m, 2H), 7,28 – 7,48 (m, 5H), 7,55 – 7,72 (m, 2H), 7,76 – 7,82 (m, 2H).

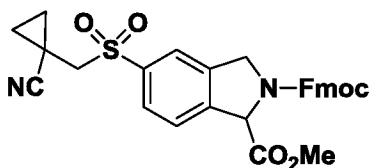
Стадия 9. 2-((9H-Флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-((1-цианоциклопропил)метилтио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилат



K₂CO₃ (4,68 г, 14,37 ммоль) добавляли к 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-меркаптоизоиндолин-1,2-дикарбоксилату (3,1 г, 7,18 ммоль) и (1-цианоциклопропил)метил-4-метилбензолсульфонату (2,72 г, 10,78 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×125 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(((1-цианоциклопропил)метил)тио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилата (3,39 г, 92%).

LC/MS: масса/заряд= 511 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров 1,1*:1) δ 0,89 – 0,93 (m, 2H), 1,29 – 1,34 (m, 2H), 3,07, 3,08* (s, 2H), 3,67, 3,81* (s, 3H), 4,22, 4,33* (t, J=6,7Hz, 1H), 4,39 – 4,60 (m, 2H), 4,74 – 4,94 (m, 2H), 5,40, 5,60* (brs, 1H), 7,29 – 7,47 (m, 7H), 7,54 – 7,71 (m, 2H), 7,74 – 7,83 (m, 2H).

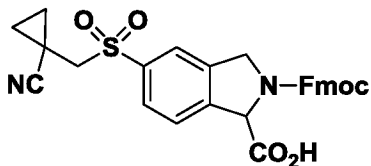
Стадия 10. 2-((9H-Флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(((1-цианоциклопропил)метилсульфонил)изоиндолин-1,2-дикарбоксилат



- 5 mCPBA (3,44 г, 19,92 ммоль) добавляли к 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(((1-цианоциклопропил)метил)тио)изоиндолин-1,2-дикарбоксилату (3,39 г, 6,64 ммоль) в DCM (100 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным NaHCO₃ (100 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×150 мл),
- 10 органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(((1-
- 15 цианоциклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1,2-дикарбоксилата (3,20 г, 89%). LC/MS: масса/заряд=543 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров 1,1*:1) δ 1,19 – 1,27 (m, 2H), 1,39 – 1,49 (m, 2H), 3,22, 3,24* (s, 2H), 3,64, 3,79* (s, 3H), 4,22, 4,34* (t, J=6,7Hz, 1H), 4,42 – 4,65 (m, 2H), 4,79 – 5,03 (m, 2H), 5,51, 5,69* (brs, 1H), 7,28 – 7,49 (m, 4H), 7,53 – 7,85 (m, 5H), 7,90 – 8,02 (m, 2H).

20

Стадия 11. 2-(((9H-Флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-5-(((1-цианоциклопропил)метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновая кислота



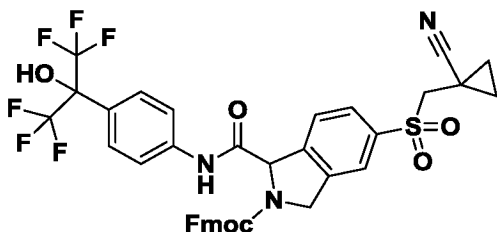
- Йодид лития (0,740 г, 5,53 ммоль) добавляли к 2-((9H-флуорен-9-ил)метил)-1-метил-5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1,2-дикарбоксилату (3 г, 5,53 ммоль) в EtOAc (100 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 70°C в течение 15 часов. Реакционную смесь обрабатывали с помощью 0,1 М HCl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого

25

вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты (2,2 г, 5 75%).

LC/MS: масса/заряд=529 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,01 – 1,05 (m, 2H), 1,30 – 1,34 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 4,10 – 4,39 (m, 3H), 4,78 – 4,86 (m, 2H), 5,23 – 5,39 (m, 1H), 7,32 – 7,95 (m, 11H).

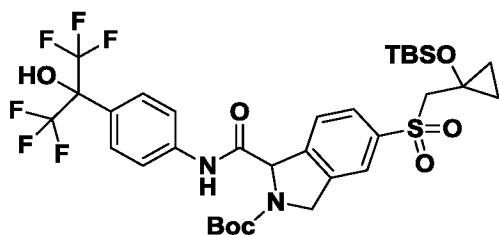
- 10 Стадия 12. (9H-Флуорен-9-ил)метил-5-{{(1-цианоциклопропил)метил}сульфонил}-1-{{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат



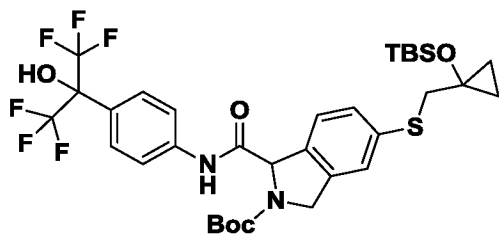
- DIPEA (0,991 мл, 5,68 ммоль) добавляли к 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)-5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоте (1 г, 15 1,89 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу (0,981 г, 3,78 ммоль) и HATU (1,439 г, 3,78 ммоль) в DCM (20 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным NH₄Cl (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением (9H-флуорен-9-ил)метил-5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (1,200 г, 82%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.
- 25 LC/MS: масса/заряд=770 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,99 – 1,07 (m, 2H), 1,29 – 1,34 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,15 – 4,39 (m, 3H), 4,93 – 5,05 (m, 2H), 5,75 – 5,85 (m, 1H), 6,95 – 8,08 (m, 15H), 8,67 (s, 1H), 10,86 – 10,92 (m, 1H).

- Промежуточное соединение 21. Трет-бутил-5-{{(1-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}циклопропил)метил}сульфонил}}-1-{{[4-(1,1,1,3,3,3-
- 30

гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



- 5 Стадия 1. Трет-бутил-5-{{{1-{{трет-бутил(диметил)силил]окси}циклопропил)метил]сульфанил}-1-{{4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



- 10 (1-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метилметансульфонат (1,8 г, 6,42 ммоль) добавляли к трет-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((3-метокси-3-оксопропил)тио)изоиндолин-2-карбоксилату (2,7 г, 4,34 ммоль) и 2-метилпропан-2-олату калия (1,947 г, 17,35 ммоль) в THF (70 мл) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 60°C
- 15 течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (75 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции
- 20 выпаривали досуха с получением трет-бутил-5-(((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метил)тио)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (2,60 г, 83%).
- LC/MS: масса/заряд=721 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1,5*:1) δ 0,10 (s, 6H), 0,61-0,68 (m, 2H), 0,72-0,77 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 1,35*, 1,46 (s, 9H), 3,22, 3,23* (s, 2H), 4,54 – 4,77 (m, 2H), 5,39 – 5,49 (m, 1H), 7,21 – 7,43 (m, 3H), 7,56 – 7,77 (m, 4H), 8,61*, 8,63 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).
- 25

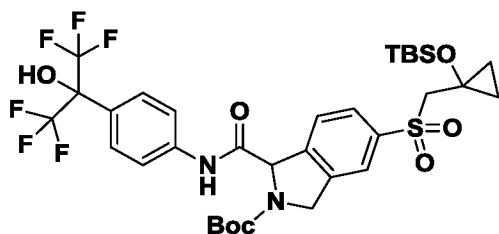
Стадия

2.

Трет-бутил-5-{{(1-{{трет-

бутил(диметил)силлил}окси}циклопропил)метил]сульфонил}-1-{{4-(1,1,1,3,3,3-
гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-

5 карбоксилат

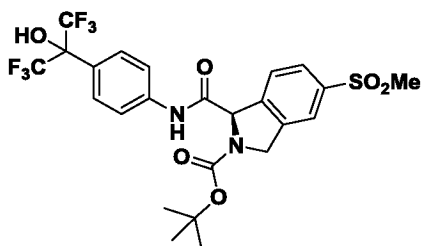


mCPBA (1,867 г, 10,82 ммоль) добавляли к трет-бутил-5-(((1-((трет-
бутилдиметилсиллил)окси)циклопропил)метил)тио)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату (2,6 г,

10 3,61 ммоль) в DCM (50 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали
при к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным Na₂CO₃
(50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×75 мл), органический слой высушивали
над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества.
15 Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде
кремния с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в петролейном эфире. Чистые
фракции выпаривали досуха с получением трет-бутил-5-(((1-((трет-
бутилдиметилсиллил)окси)циклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-
гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата
(2,2 г, 81%).

20 LC/MS: масса/заряд=753 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров
1,8*:1) δ -0,12, -0,08* (s, 6H), 0,61 (s, 9H), 0,66 – 0,79 (m, 4H), 1,37*, 1,48 (s, 9H), 3,45
– 3,65 (m, 2H), 4,66 – 4,90 (m, 2H), 5,60*, 5,62 (brs, 1H), 7,59 – 7,78 (m, 5H), 7,82 – 7,98
(m, 2H), 8,61*, 8,62 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).

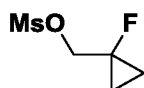
25 **Промежуточное соединение 22.** (*R*)-Трет-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
гидроксипропан-2-
ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат



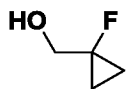
- В реактор объемом 2 л, оснащенный термометром, загружали (*R*)-2-(*tert*-
 бутоксикарбонил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновую кислоту (110 г,
 307,08 ммоль) в атмосфере азота. Добавляли EtOAc (1000 мл) и полученную смесь
 5 перемешивали в течение 1 мин. Затем в сосуд загружали 2-(4-аминофенил)-
 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (84 г, 307,08 ммоль), полученную смесь охлаждали
 до +10°C и затем добавляли пиридин (27,3 мл, 337,79 ммоль). Реакционную смесь
 охлаждали до +5°C и добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 274 мл, 460,62 ммоль) при 5°C в
 течение 15 мин. При добавлении температура повышалась до 13,3°C и обеспечивали
 10 возможность достижения полученным раствором комнатной температуры в течение
 20 минут и оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре.
 Смесь охлаждали до +5°C и добавляли водный раствор лимонной кислоты (1 н.) с
 последующим добавлением 500 мл EtOAc. Перемешивание продолжали в течение
 15 мин., затем перемешивание прекращали и разделяли слои. Органический слой
 15 промывали водным раствором лимонной кислоты (1000 мл) и затем дважды
 промывали насыщенным водным NaHCO₃ (1000 мл) с последующим промыванием
 соевым раствором (1000 мл). Органический слой разделяли и концентрировали при
 пониженном давлении (температура бани 32°C). Неочищенный материал растворяли
 в 550 мл EtOH при к. т. и медленно по каплям добавляли воду (440 мл) в течение
 20 15 мин. Добавляли затравочные кристаллы (20 мг) и смесь оставляли в течение ночи
 при 20°C. Осадок выделяли путем фильтрации, промывали смесью H₂O/EtOH 4:1
 (220 мл) и высушивали в высоком вакууме. Указанное в заголовке соединение
 (132 г, количественный выход) применяли на следующей стадии без дополнительной
 очистки.
- 25 LC/MS: масса/заряд= 581 [M-H]⁻, 583 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, смесь
 ротамеров 1,9*:1) δ 1,34*, 1,46 (s, 9H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,69 – 4,88 (m, 2H), 5,60*,
 5,62 (s, 1H), 7,6 – 7,76 (m, 5H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 7,98, 8,01* (s, 1H), 8,68*, 8,69 (s,
 1H), 10,76 (s, 1H).

Затравочные кристаллы получали из (*R*)-*трет*-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (0,5 г, 0,86 ммоль, полученного, как описано выше для крупномасштабного получения промежуточного соединения 22). Этот материал растворяли в этаноле (2,5 мл). Добавляли воду (2 мл) до тех пор, пока смесь не становилась мутной. Через приблизительно 30 секунд происходила самопроизвольная кристаллизация и после фильтрации и высушивания получали (*R*)-*трет*-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат в виде бесцветного твердого вещества (0,38 г, 76%).

Промежуточное соединение 23. (1-Фторциклопропил)метилметансульфонат



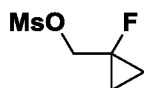
15 Стадия 1. (1-Фторциклопропил)метанол



LiAlH₄ (0,912 г, 24,02 ммоль) по каплям добавляли к 1-фторциклопропан-1-карбоновой кислоте (2,5 г, 24,02 ммоль) в THF (1 мл), охлажденной до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили Na₂SO₄·10H₂O, экстрагировали с помощью Et₂O (3×20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1-фторциклопропил)метанола (0,700 г, 32,3%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 0,63 – 0,69 (m, 2H), 0,88 – 0,97 (m, 2H), 3,62 (dd, 2H), 5,00 (t, 1H).

Стадия 2. (1-Фторциклопропил)метилметансульфонат



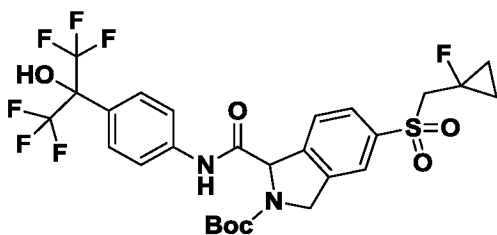
30

Et₃N (0,464 мл, 3,33 ммоль) добавляли к (1-фторциклопропил)метанолу (150 мг, 1,66 ммоль) и MsCl (0,195 мл, 2,50 ммоль) в DCM (2 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×5 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением (1-фторциклопропил)метилметансульфоната (250 мг, 89%) в виде бледно-желтого масла.

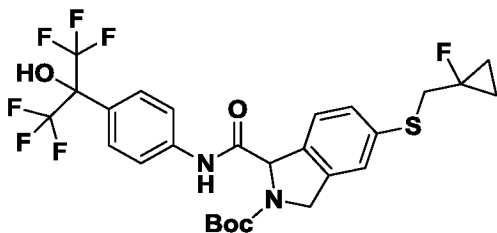
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,86 – 0,93 (m, 2H), 1,21 – 1,32 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 4,50 (d, 2H).

10

Промежуточное соединение 24. *Трет-бутил-5-}{[(1-фторциклопропил)метил]сульфонил}-1-}{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат*



15 *Стадия 1. Трет-бутил-5-}{[(1-фторциклопропил)метил]сульфонил}-1-}{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-карбоксилат*



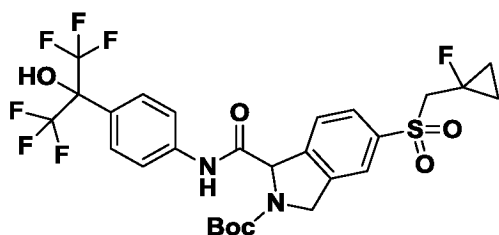
20 KO^tBu в THF (2,168 мл, 2,17 ммоль) добавляли к *трет-бутил-1-}{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-}{(3-метокси-3-оксопропил)тио}изоиндолин-2-карбоксилату (450 мг, 0,72 ммоль) и (1-фторциклопропил)метилметансульфонату (243 мг, 1,45 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3×20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением *трет-бутил-5-}{[(1-**

25

фторциклопропил)метил)тио)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (400 мг, 91%) в виде масла.

LC/MS: масса/заряд=609 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,6*:1) δ 0,70 – 0,78 (m, 2H), 0,99 – 1,14 (m, 2H), 1,35*, 1,47 (s, 9H), 3,51, 3,52* (d, 2H),
 5 4,50 – 4,76 (m, 2H), 5,47*, 5,48 (s, 1H), 7,31 – 7,39 (m, 2H), 7,44 – 7,49 (m, 1H), 7,59 – 7,69 (m, 2H), 7,70 – 7,79 (m, 2H), 8,63*, 8,65 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).

Стадия 2. Трет-бутил-5-{{(1-фторциклопропил)метил]сульфонил}-1-{{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2H-
 10 изоиндол-2-карбоксилат

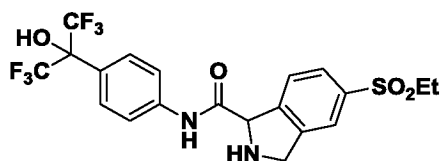


mCPBA (247 мг, 1,43 ммоль) медленно добавляли к трет-бутил-5-(((1-фторциклопропил)метил)тио)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату (290 мг, 0,48 ммоль) в DCM
 15 (15 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с
 20 градиентом элюирования 10-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением трет-бутил-5-(((1-фторциклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (200 мг, 65,5%) в виде твердого вещества.

25 LC/MS: масса/заряд=641 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,2*:1) δ 0,69 – 0,77 (m, 2H), 0,93 – 1,07 (m, 2H), 1,36*, 1,47 (s, 9H), 3,95 – 4,04 (m, 2H) 4,72 – 4,87 (m, 2H), 5,62*, 5,63 (s, 1H), 7,60 – 7,69 (m, 3H), 7,70 – 7,77 (m, 2H), 7,85 – 7,92 (m, 1H), 7,94 – 8,03 (m, 1H), 8,64*, 8,66 (s, 1H), 10,75 (s, 1H).

30 **Пример 100.** 5-(Этилсульфонил)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-

ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



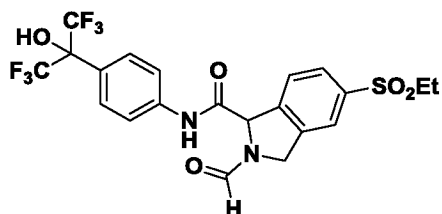
(9*H*-Флуорен-9-ил)метил-5-(этилсульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
 5 гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилат (5,4 г,
 7,51 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (200 мл). Добавляли диэтиламин
 (62,8 мл, 601,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток
 растворяли в метаноле. Данный раствор загружали в картридж Isolute™ SCX
 10 (предварительно промытый метанолом). Затем SCX промывали метанолом и
 продукт элюировали с помощью 2 М аммиака в метаноле. Метанольный аммиак
 удаляли *in vacuo* с получением 5-(этилсульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
 гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (3,20 г, 86%).

Образец для биологического скрининга растирали в порошок с простым диэтиловым
 15 эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали
 простым эфиром.

HRMS: расч. для $(C_{20}H_{18}F_6N_2O_4S + H)^+$ 497,0970; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$)
 497,0977.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 1,09 (t, 3H), 3,27 (q, 2H), 3,94 (s, 1H), 4,29 – 4,48 (m,
 20 2H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,7 – 7,84 (m, 5H), 8,62 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Пример 101. 5-(Этилсульфонил)-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
 гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



25

ТЗР (50% в EtOAc) (0,134 мл, 0,23 ммоль) добавляли к раствору 5-(этилсульфонил)-
N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-
 карбоксамид (80 мг, 0,16 ммоль), муравьиной кислоты (9,64 мг, 0,21 ммоль) и

триэтиламина (0,045 мл, 0,32 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между DCM и насыщ. водн. NaHCO_3 . Слои разделяли в картридже фазового сепаратора и органический слой концентрировали *in vacuo*. Остаток

5 очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 60% - 100% EtOAc в гептане. 5-(Этилсульфонил)-2-формил-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (67,0 мг, 79%) получали в виде твердого вещества.

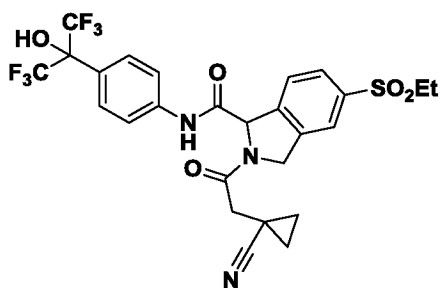
HRMS: расщ. для $(\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 525,0919; найденное значение: (ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$)

10 525,0891.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6 , смесь ротамеров 2*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,74 – 4,91, 5,05 – 5,17* (m, 2H), 5,77*, 5,99 (s, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,78 (m, 3H), 7,83 – 7,9 (m, 1H), 7,97 – 8,03 (m, 1H), 8,39, 8,48* (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

15

Пример 102. 2-[(1-Цианоциклопропил)ацетил]-5-(этилсульфонил)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



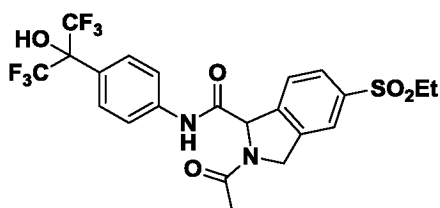
20 С применением такой же процедуры, как описана в примере 101, но с применением 2-(1-цианоциклопропил)уксусной кислоты получали указанное в заголовке соединения (15,6 мг, 16%) после очистки с помощью RP-HPLC (хроматографические условия: градиент 5-95% ACN в 0,1 М HCO_2H , pH 3; колонка: Waters Sunfire C18 ODB, 5 мкм, 19x150 мм).

25 HRMS: расщ. для $(\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 604,1341; найденное значение: (ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$) 604,1368.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6 , смесь ротамеров 2*:1) δ 0,87 – 1,26 * (m, 7H), 2,75 – 2,94, 3,01 – 3,12* (m, 2H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,97, 5,20* (s, 2H), 5,76 – 5,8 (m, 1H),

7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,84 – 7,89 (m, 1H), 7,94 – 7,98 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,74*, 10,76 (s, 1H).

Пример 103. 2-Ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



С применением такой же процедуры, как в примере 101, но с применением уксусной кислоты вместо муравьиной кислоты получали указанное в заголовке соединение (1,0 г, 81%) после очистки с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 50% - 100% EtOAc в гептане.

HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_5S + H)^+$ 539,1075; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 539,1077.

1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 4*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,91, 5 – 5,09* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,8 (m, 3H), 7,84 – 7,87 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

(1*R*)- и (1*S*)-энантиомеры 2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (1230 мг) разделяли с помощью системы для препаративной SFC, оснащенной колонкой Chiralpak AS, 30% EtOH 100 в CO₂ (120 бар); расход: 150 мл/мин.; объем вводимой пробы составлял 1 мл 200 мг/мл раствора этанола.

Изомер 1 (пик 1): 624 мг, 99,9% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка Chiralpak AS, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 35% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} +99^\circ$ (с=1, CH₃CN).

HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_5S + H)^+$ 539,1075; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 539,1082.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 4*:1) δ 1,10 (t, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,91*, 5 – 5,09 (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m,

2H), 7,69 – 7,8 (m, 3H), 7,84 – 7,87 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

Изомер 2 (пик 2): 612 мг, 99,8% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка Chiralpak AS, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 35%

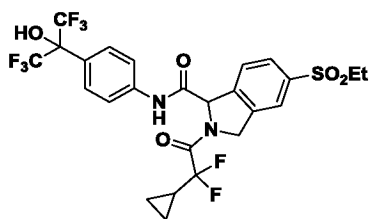
5 EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} -100^\circ$ (c=1, CH₃CN).

HRMS: расщ. для (C₂₂H₂₀F₆N₂O₅S +H)⁺ 539,1075; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 539,1077.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,10 (t, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,91*, 5 – 5,09 (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 10 2H), 7,69 – 7,8 (m, 3H), 7,84 – 7,87 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

Пример 104. 2-[Циклопропил(дифтор)ацетил]-5-(этилсульфонил)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

15

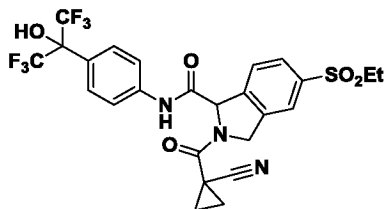


С применением такой же процедуры, как описана в примере 101, но с применением 2-циклопропил-2,2-дифторуксусной кислоты получали указанное в заголовке соединение (18,5 мг, 37,4%) после очистки с помощью RP-HPLC 20 (хроматографические условия: градиент 5-95% ACN в 0,1 М HCO₂H, pH 3; колонка: Waters Sunfire C18 ODB, 5 мкм, 19x150 мм).

HRMS: расщ. для (C₂₅H₂₂F₈N₂O₅S +H)⁺ 615,1200; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 615,1200.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,55 – 0,8 (m, 4H), 1,09, 1,10* 25 (t, 3H), 1,69 – 1,82 (m, 1H), 3,29 (q, 2H), 4,92 – 5,1, 5,18 – 5,29* (m, 2H), 5,91*, 6,17 (s, 1H), 7,61 – 7,83 (m, 5H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,99*, 8,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,90, 10,96* (s, 1H).

Пример 105. 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



5

С применением такой же процедуры, как описана в примере 101, но с применением 1-цианоциклопропанкарбоновой кислоты получали указанное в заголовке соединение (25,2 мг, 70,7%) после очистки с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM; колонка: Phenomenex Luna Hilic, 5 мкм, 30x250 мм).

10

HRMS: расщ. для (C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S +H)⁺ 590,1184; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 590,1232.

15

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 6*:1, only data for the основной ротамер указаны) δ 1,11 (t, 3H), 1,53 – 1,64 (m, 2H), 1,66 – 1,76 (m, 2H), 3,30 (q, 2H), 5,35 – 5,4 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 3H), 7,87 – 8 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,88 (s, 1H).

Примеры 106-117

20

Примеры 106-117 (таблица 1) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах.

Пример 106. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 107. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

25

карбоксамид

Пример 108. 5-(Этилсульфонил)-2-(3-фторпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 109. 2-(Циклобутилацетил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

30

Пример 110. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-

ил)фенил]-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 111. 2-(3-Цианопропаноил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 112. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 113. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 114. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

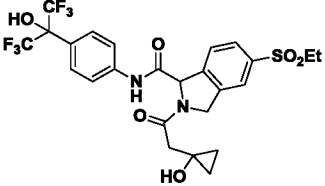
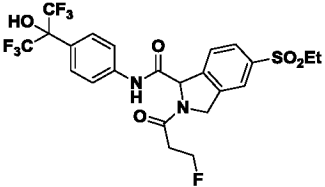
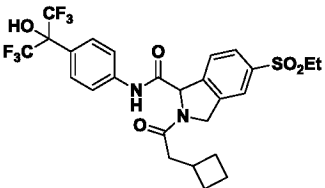
Пример 115. 2-{[1-(Диметиламино)циклопропил]ацетил}-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

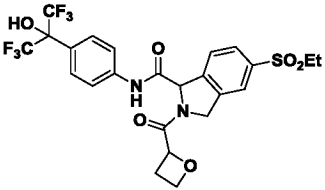
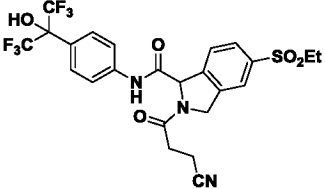
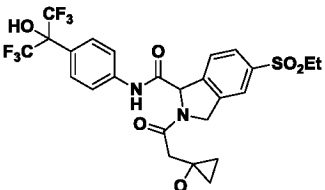
Пример 116. 2-(Цианоацетил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

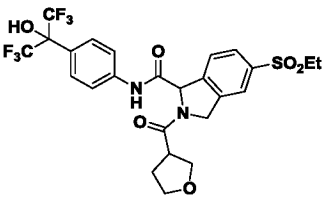
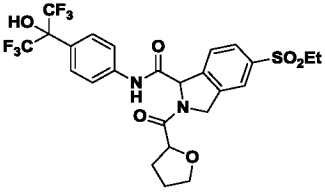
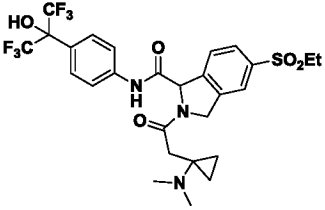
Пример 117. 5-(Этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-{[1-(гидроксиметил)циклопропил]карбонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

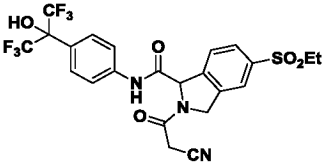
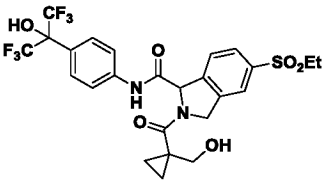
Таблица 1

№ примера	Структура	ЯМР + MS
106		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ 597,1494; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 597,1484.</p> <p>1H ЯМР (500 МГц DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 1,10 (t, 3H), 1,22, 1,26* (s, 6H), 2,52 – 2,64 (m, 2H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,82 – 4,96, 5,08 – 5,19* (m, 2H), 5,78*, 6,10 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,81 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,95* , 7,98</p>

		(s, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,66 *, 10,97 (s, 1H).
107		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1337.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,53 – 0,63 (m, 4H), 1,09, 1,10 (t, 3H), 2,6 – 2,67 (m, 1H), 2,78 – 2,88 (m, 1H), 3,30 (q, 2H), 4,79 – 4,99, 5,12* (m, 2H), 5,35*, 5,36 (s, 1H), 5,77*, 6,08 (s, 1H), 7,55 – 7,68 (m, 2H), 7,7 – 7,83 (m, 3H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,69*, 10,94 (s, 1H).</p>
108		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{21}F_7N_2O_5S + H)^+$ 571,1138; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 571,1130.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 2,83 – 3,05 (m, 2H), 3,28 – 3,32 (m, 2H), 4,66 – 4,78 (m, 2H), 4,81 – 4,97, 5,04-5,11* (m, 2H), 5,77*, 5,98 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,82 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,69*, 8,71 (s, 1H), 10,76*, 10,97 (s, 1H).</p>
109		<p>HRMS: расщ. для $(C_{26}H_{26}F_6N_2O_5S + H)^+$ 593,1545; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 593,1556.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 1,55 – 1,75 (m, 2H), 1,77 – 1,89 (m, 2H), 2 – 2,25 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 2,6 – 2,71 (m, 1H), 3,26 – 3,32 (m, 2H), 4,72 – 4,93, 4,99 – 5,07* (m, 2H), 5,72*, 5,94 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,68 –</p>

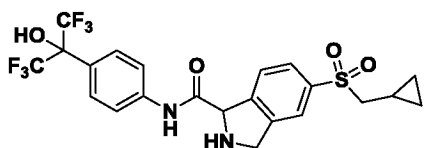
		7,8 (m, 3H), 7,82 – 7,87 (m, 1H), 7,94*, 7,97 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 10,70*, 10,94 (s, 1H).
110		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1161.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; указан только основной диастереомер/ротамер:</p> <p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 1,10 (t, 3H), 2,71 – 2,85 (m, 1H), 2,85 – 2,99 (m, 1H), 3,25 – 3,3 (m, 2H), 4,46 – 4,54 (m, 1H), 4,6 – 4,68 (m, 1H), 4,83 – 4,91 (m, 1H), 4,99 – 5,06 (m, 1H), 5,42 – 5,54 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,71 – 7,81 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).</p>
111		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 578,1184; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 578,1190.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 1,09, 1,10* (t, 3H), 2,67 – 2,71 (m, 2H), 2,82 – 2,97 (m, 2H), 3,31 (q, 2H), 4,81 – 4,98, 5,02 – 5,07* (m, 2H), 5,77*, 5,96 (s, 1H), 7,59 – 7,67 (m, 2H), 7,7 – 7,82 (m, 3H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,97*, 8,00 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,75*, 10,96 (s, 1H).</p>
112		<p>HRMS: расщ. для $(C_{26}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ 609,1494; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 609,1484.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6*:1) δ 0,54 – 0,79 (m, 4H), 1,09, 1,10 (t, 3H), 2,75 – 2,92 (m, 2H), 3,14, 3,24* (s, 3H), 3,30 (q, 2H), 4,77 – 4,96, 5,07 – 5,18* (m, 2H), 5,75*, 6,01 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m,</p>

		2H), 7,68 – 7,82 (m, 3H), 7,84-7,88 (m, 1H), 7,97*, 7,99 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 10,74*, 10,98 (s, 1H).
113		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1331.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; указан только основной диастереомер/ротамер:</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 1,04 – 1,13 (m, 3H), 1,95 – 2,24 (m, 2H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 3,42 – 3,45 (m, 1H), 3,63 – 3,83 (m, 4H), 5,04 – 5,16 (m, 2H), 5,74 – 5,79 (m, 1H), 7,58 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,73 – 10,8 (m, 1H).</p>
114		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1349. Смесь диастереомеров и ротамеров; указан только основной диастереомер/ротамер:</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 1,04 – 1,15 (m, 3H), 1,72 – 2,24 (m, 4H), 3,22 – 3,31 (m, 2H), 3,75 – 3,89 (m, 2H), 4,66 – 4,79 (m, 1H), 5,04 – 5,24 (m, 2H), 5,75 – 5,81 (m, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,93 – 7,96 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,76 – 10,81 (m, 1H).</p>
115		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{29}F_6N_3O_5S + H)^+$ 622,1810; найденное значение: 622,1790.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 7*:1) δ 0,41 – 0,68 (m, 4H), 1,09, 1,10* (t, 3H), 2,20, 2,32* (s, 6H), 2,58 – 2,63 (m, 1H), 2,79 – 2,87 (m, 1H), 3,29 (q, 2H),</p>

		4,74 – 4,93, 5,06 – 5,18* (m, 2H), 5,72*, 5,97 (s, 1H), 7,59 – 7,77 (m, 5H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 7,98, 7,99* (s, 1H), 8,69* 8,72 (s, 1H), 10,79*, 11,01 (s, 1H).
116		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{19}F_6N_3O_5S + H)^+$ 564,1028; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 564,1046.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6*:1, указан только основной ротамер) δ 1,10 (m, 3H), 3,30 (q, 2H), 4,15 – 4,3 (m, 2H), 4,96 – 5,08 (m, 2H), 5,78 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,7 – 7,75 (m, 3H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,81 (s, 1H).</p>
117		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1354.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 9:1, указан только основной ротамер) δ 0,69 – 0,76 (m, 1H), 0,79 – 0,83 (m, 1H), 0,85 – 0,9 (m, 1H), 0,93 – 0,98 (m, 1H), 1,10 (t, 3H), 3,29 (q, 2H), 3,59 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 5,04 (t, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,68 – 7,74 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).</p>

Пример 200. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

5



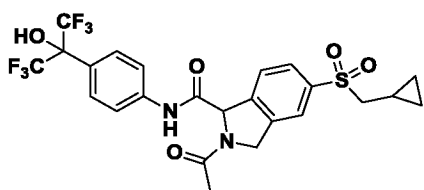
9*H*-Флуорен-9-ил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат (3,2 г, 4,30 ммоль) растворяли в ацетонитриле (140 мл). Добавляли диэтиламин (35,9 мл, 343,76 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в метаноле. Данный раствор загружали в Isolute™ SCX (предварительно промытый метанолом). Смолу промывали метанолом и затем элюировали продукт с помощью 2 М аммиака в метаноле. Метанольный аммиак удаляли *in vacuo* с получением 5-((циклопропилметил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (1,918 г, 85%).

Образец, очищенный для биологического скрининга, получали после очистки с помощью RP-HPLC (хроматографические условия: градиент 5-95% ACN в 0,2% NH₃, pH 10; колонка: Waters Xbridge, C18, ODB 5 мкм, 19x150 мм).

HRMS: расщ. для (C₂₂H₂₀F₆N₂O₄S + H)⁺ 523,1126; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 523,1105.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,05 – 0,15 (m, 2H), 0,42 – 0,47 (m, 2H), 0,77 – 0,84 (m, 1H), 3,20 – 3,27(m, 2H), 3,96 (br s, 1H), 4,28 – 4,43 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,75 – 7,85 (m, 4H), 8,65 (br s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Пример 201. 2-Ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (300 мг, 0,57 ммоль) растворяли в DCM (15 мл) и добавляли триэтиламин (0,160 мл, 1,15 ммоль) и уксусную кислоту (0,036 мл, 0,63 ммоль) с последующим добавлением ТЗР (50% в EtOAc, 0,479 мл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между DCM и водой, слои разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и растворитель удаляли *in vacuo*. Соединение очищали с помощью RP-HPLC (хроматографические условия: градиент

5-95% ACN в 0,1 М HCO₂H, pH 3; колонка: Waters Sunfire C18 ODB, 5 мкм, 19x150 мм) с получением 2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (189 мг, 58,3%).

5 HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₅S +H)⁺ 565,1232; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 565,1252.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 0,02 – 0,18 (m, 2H), 0,41 – 0,52 (m, 2H), 0,77 – 0,88 (m, 1H), 1,99*, 2,15 (s, 3H), 3,21 – 3,31 (m, 2H), 4,76 – 4,92, 4,98 – 5,1* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,79 (m, 3H), 7,85 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,94 (s, 1H).

10

(1*R*)- и (1*S*)-энантиомеры 2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (120 мг) разделяли с помощью системы для препаративной SFC, оснащенной колонкой Chiralpak IB, 30% IPA в CO₂ (120 бар); расход: 80 мл/мин.; объем вводимой пробы составлял 1 мл 30 мг/мл раствора этанола.

15

Изомер 1 (пик 1) 41 мг, 95,4% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка Chiralpak IB, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 30% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C).

20 HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₅S +H)⁺ 565,1232; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 565,1234.

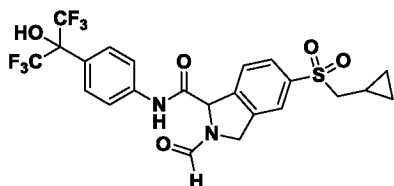
¹H ЯМР (500 МГц, MeOD, смесь ротамеров 4*:1) δ 0,1 – 0,18 (m, 2H), 0,47 – 0,56 (m, 2H), 0,9 – 1,01 (m, 1H), 2,14, 2,27* (s, 3H), 3,11 – 3,21 (m, 2H), 4,96 – 5,22 (m, 2H), 5,81*, 5,91 (s, 1H), 7,65 – 7,77 (m, 5H), 7,9 – 7,95 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

25 Изомер 2 (пик 2) 41 мг, 87,3% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка Chiralpak IB, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин, 30% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C).

HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₅S +H)⁺ 565,1232; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 565,1250.

30 ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD, смесь ротамеров 4*:1) δ 0,1 – 0,18 (m, 2H), 0,47 – 0,56 (m, 2H), 0,9 – 1,01 (m, 1H), 2,14, 2,27* (s, 3H), 3,1 – 3,21 (m, 2H), 4,96 – 5,22 (m, 2H), 5,81*, 5,91 (s, 1H), 7,65 – 7,77 (m, 5H), 7,9 – 7,95 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

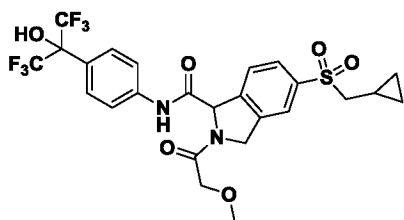
Пример 202. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



- 5 Получали с применением такой же процедуры, как в примере 201, но с применением муравьиной кислоты вместо уксусной кислоты. Указанное в заголовке соединение (52 мг, 70,5%) получали после очистки с помощью RP-HPLC (хроматографические условия: градиент 5-95% ACN в 0,1 М HCO₂H, pH 3; колонка: Waters Sunfire C18 ODB, 5 мкм, 19x150 мм).
- 10 HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₀F₆N₂O₅S +H)⁺ 551,1075; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 551,1089.
- ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 0,07 – 0,17 (m, 2H), 0,4 – 0,49 (m, 2H), 0,77 – 0,88 (m, 1H), 3,2 – 3,31 (m, 2H), 4,72 – 4,93, 5,02 – 5,18* (m, 2H), 5,77*, 5,99 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,71 – 7,86 (m, 3H), 7,86 – 7,9 (m, 1H), 7,96, 8,00* (s, 1H), 8,38, 8,48* (m, 1H), 8,67*, 8,68 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).
- 15

Пример 203. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

20



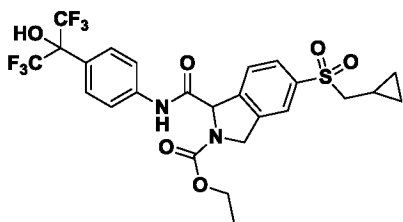
- Получали с применением такой же процедуры, как в примере 201, но с применением 2-метоксиуксусной кислоты вместо уксусной кислоты. Указанное в заголовке соединение (43,1 мг, 54%) получали после очистки с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 мМ, EP; колонка: Waters BEH 2-EP, 5 мкм, 30x250 мм).
- 25

HRMS: расщ. для (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S +H)⁺ 595,1337; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 595,1380.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 4*:1) δ 0,05 – 0,18 (m, 2H), 0,37 – 0,51 (m, 2H), 0,68 – 0,88 (m, 1H), 3,18 – 3,32 (m, 5H), 3,93 – 4,12, 4,17 – 4,3* (m, 2H), 4,81 – 5,05 (m, 2H), 5,80*, 5,99 (s, 1H), 7,62 – 7,65 (m, 2H), 7,7 – 7,79 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,97*, 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

5

Пример 204. Этил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



10 Этилхлорформиат (5,19 мг, 0,05 ммоль) в ацетонитриле (0,25 мл) добавляли к 5-((циклопропилметил)сульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]изоиндолин-1-карбоксамиду (25 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (0,025 мл, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Ацетонитрил удаляли *in vacuo* и остаток

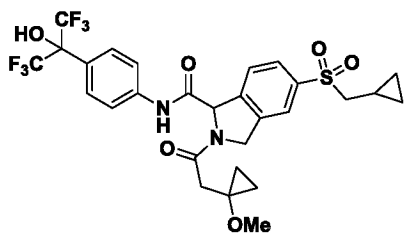
15 разделяли между DCM и водой. Слои разделяли в картридже фазового сепаратора и органический слой концентрировали *in vacuo*. Посредством очистки с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM; колонка: Waters ВЕН 2-EP от Waters, 5 мкм, 30x250 мм) получали указанное в заголовке соединение (12,0 мг, 42,2%).

20 HRMS: расщ. для (C₂₅H₂₄F₆N₂O₆S +H)⁺ 595,1337; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 595,1340.

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 1:1) δ 0,04 – 0,16 (m, 2H), 0,39 – 0,53 (m, 2H), 0,77 – 0,88 (m, 1H), 1,10, 1,26 (t, 3H), 3,19 – 3,31 (m, 2H), 4,01 – 4,19 (m, 2H), 4,78 – 4,92 (m, 2H), 5,64 – 5,7 (m, 1H), 7,6 – 7,75 (m, 5H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,96, 7,98 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,76, 10,78 (s, 1H).

25

Пример 205. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



Получали с применением такой же процедуры, как в примере 201, но с применением 2-(1-метоксициклопропил)уксусной кислоты вместо уксусной кислоты. Указанное в заголовке соединение (21,2 мг, 23,3%) получали после очистки с помощью RP-HPLC (хроматографические условия: градиент 5-95% ACN в 0,1 М HCO₂H, pH 3; колонка: Waters Sunfire C18 ODB, 5 мкм, 19x150 мм).

HRMS: расщ. для (C₂₈H₂₈F₆N₂O₆S +H)⁺ 635,1650; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 635,1699.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 6*:1) δ 0,09 – 0,15 (m, 2H), 0,41 – 0,48 (m, 2H), 0,56 – 0,77 (m, 4H), 0,79 – 0,87 (m, 1H), 2,76 – 2,92 (m, 2H), 3,14, 3,24* (s, 3H), 3,25 – 3,31 (m, 2H), 4,8 – 4,96, 5,08 – 5,18* (m, 2H), 5,76*, 6,01 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,98*, 7,99 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,73*, 10,96 (s, 1H).

15 Примеры 206-214

Примеры 206-214 (таблица 2) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах.

Пример 206. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 207. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 208. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 209. 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 210. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

5 **Пример 211.** 2-[Амино(циклопропил)ацетил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

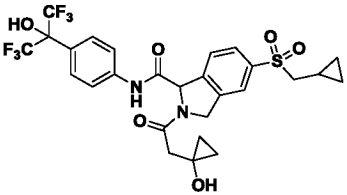
Пример 212. 5-[(Циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

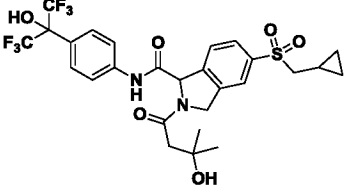
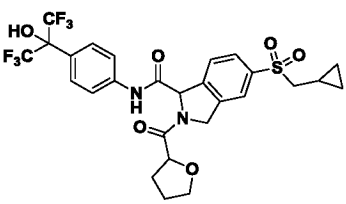
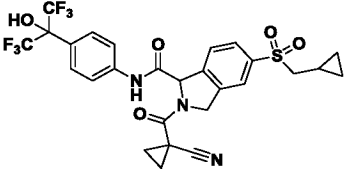
10 **Пример 213.** Метил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

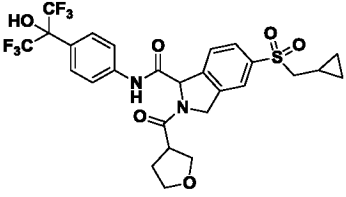
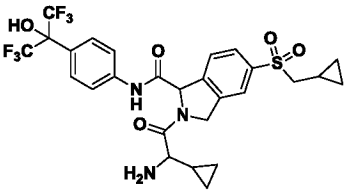
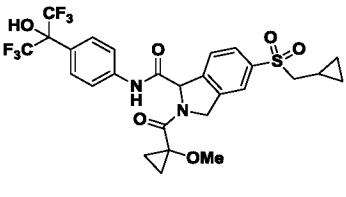
Пример 214. 2-[Циклопропил(дифтор)ацетил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

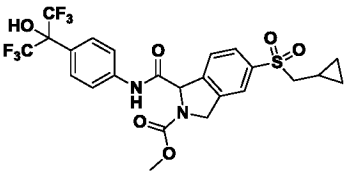
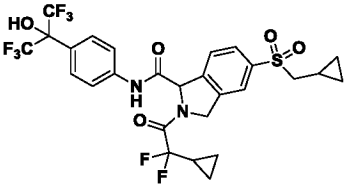
15

Таблица 2

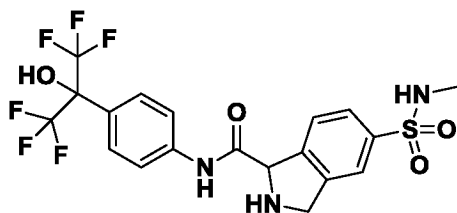
№ примера	Структура	ЯМР + MS
206		<p>HRMS: расч. для $(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ 621,1494; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 621,1501.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,07 – 0,14 (m, 2H), 0,4 – 0,49 (m, 2H), 0,53 – 0,64 (m, 4H), 0,79 – 0,88 (m, 1H), 2,57 – 2,66 (m, 1H), 2,79 – 2,89 (m, 1H), 3,22 – 3,32 (m, 2H), 4,77 – 4,99, 5,05 – 5,18* (m, 2H), 5,34*, 5,38 (s, 1H), 5,77*, 6,08 (s, 1H), 7,59 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,96*, 7,99 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,68*, 10,96 (s, 1H).</p>

207		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{28}F_6N_2O_6S + H)^+$ 623,1650; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 623,1656.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6:1, указаны данные только для основного ротамера) δ 0,09 – 0,15 (m, 2H), 0,39 – 0,49 (m, 2H), 0,75 – 0,88 (m, 1H), 1,26 (s, 6H), 2,55 – 2,61 (m, 2H), 3,21 – 3,3 (m, 2H), 5 – 5,18 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,58 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,8 (m, 3H), 7,83 – 7,89 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,66 (s, 1H).</p>
208		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ 621,1494; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 621,1505.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; указан только основной диастереомер/ротамер:</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 0,1 – 0,14 (m, 2H), 0,42 – 0,49 (m, 2H), 0,75 – 0,88 (m, 1H), 1,72 – 2,23 (m, 4H), 3,2 – 3,3 (m, 2H), 3,62 – 3,88 (m, 2H), 4,68 – 4,78 (m, 1H), 5,01 – 5,22 (m, 2H), 5,74 – 5,8 (m, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,83 – 7,88 (m, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,76 – 10,81 (m, 1H).</p>
209		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{23}F_6N_3O_5S + H)^+$ 616,1341,1545; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 616,1346.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, смесь ротамеров 6:1, указаны данные только для основного ротамера) δ 0,05 – 0,15 (m, 2H), 0,35 – 0,51 (m, 2H), 0,74 – 0,88 (m, 1H), 1,49 – 1,82 (m, 4H), 3,18 – 3,32 (m, 2H), 5,33 – 5,4 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 7,59 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,77</p>

		(m, 3H), 7,88 – 8,02 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,87 (s, 1H).
210		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ 621,1494; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 621,1490.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; указан только основной диастереомер/ротамер:</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 0,06 – 0,17 (m, 2H), 0,41 – 0,5 (m, 2H), 0,76 – 0,86 (m, 1H), 1,95 – 2,24 (m, 2H), 3,2 – 3,31 (m, 2H), 3,42 – 3,45 (m, 1H), 3,62 – 3,84 (m, 4H), 5 – 5,25 (m, 2H), 5,65 – 5,83 (m, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,75 (m, 3H), 7,86 – 7,89 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,61 – 10,86 (m, 1H).</p>
211		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{27}F_6N_3O_5S + H)^+$ 620,1653; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 620,1654.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; указан только основной диастереомер/ротамер:</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 0,08 – 0,16 (m, 2H), 0,23 – 0,53 (m, 6H), 0,77 – 0,87 (m, 1H), 1,05 – 1,14 (m, 1H), 3,2 – 3,31 (m, 3H), 5,02 – 5,24 (m, 2H), 5,73 – 5,82 (m, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,67 – 7,82 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,6 – 10,83 (m, 1H).</p>
212		<p>HRMS: расщ. для $(C_{27}H_{26}F_6N_2O_6S + H)^+$ 621,1494; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 621,1524.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, смесь ротамеров 2*:1) δ 0,1 – 0,17 (m, 2H), 0,43 – 0,5 (m, 2H), 0,77 – 0,86 (m, 1H), 0,87 – 1,19 (m, 4H), 3,2 – 3,32</p>

		(m, 2H), 3,16, 3,35* (s, 3H), 4,8 – 5,03, 5,19 – 5,28* (m, 2H), 5,89*, 6,21 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,82 (m, 3H), 7,85 – 7,89 (m, 1H), 7,99, 8,01* (s, 1H), 8,65, 8,67* (s, 1H), 10,79, 10,87* (s, 1H).
213		<p>HRMS: рассч. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 580,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 580,1176.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, смесь ротамеров 1,4*:1) δ 0,06 – 0,15 (m, 2H), 0,39 – 0,49 (m, 2H), 0,76 – 0,85 (m, 1H), 3,19 – 3,3 (m, 2H), 3,63, 3,70* (s, 3H), 4,86 (s, 2H), 5,68*, 5,70 (s, 1H), 7,61 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 7,84 – 7,88 (m, 1H), 7,96*, 7,98 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,76, 10,78* (s, 1H).</p>
214		<p>HRMS: рассч. для (C₂₇H₂₄F₈N₂O₅S +H)⁺ 641,1356; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 641,1341</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, , смесь ротамеров 4*:1) δ 0,08 – 0,17 (m, 2H), 0,39 – 0,51 (m, 2H), 0,54 – 0,86 (m, 5H), 1,7 – 1,83 (m, 1H), 3,19 – 3,3 (m, 2H), 4,91 – 5,12, 5,16 – 5,31* (m, 2H), 5,91*, 6,17 (s, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,82 (m, 3H), 7,87 – 7,91 (m, 1H), 8,00*, 8,02 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,89, 10,95* (s, 1H).</p>

Пример 300. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

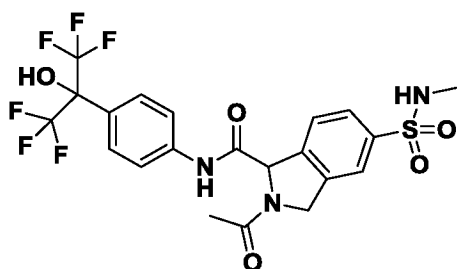


Трет-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-
 5-(N-метилсульфамоил)изоиндолин-2-карбоксилат (380 мг, 0,64 ммоль) добавляли к
 раствору HCl в диоксане (15 мл, 60,00 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь
 5 перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь
 подщелачивали насыщенным NaHCO₃. Реакционную смесь гасили водой (50 мл),
 экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), органический слой высушивали над
 Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали досуха с получением *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-
 2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоксамид
 10 (300 мг, 95%) в виде оранжевого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=498
 [M+H]⁺.

HRMS: расч. для (C₁₉H₁₇F₆N₃O₄S +H)⁺ 498,0922; найденное значение (ESI [M+H]⁺)
 498,0918.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 2,41 (d, 3H), 4,39 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,40 – 7,49 (m,
 15 1H), 7,58 – 7,76 (m, 5H), 7,83 (d, 2H), 8,65 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Пример 301. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-
 (метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



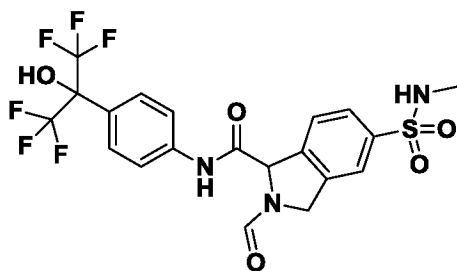
Ac₂O (1 мл, 10,60 ммоль) добавляли к *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-
 2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамиду
 (100 мг, 0,20 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь
 перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл),
 25 экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), органический слой высушивали над
 Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого

вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 100 мм) с применением смесей с уменьшением полярности, состоящих из воды (содержащей 0,08% NH_4HCO_3) и MeCN, в качестве элюентов. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением 2-ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(*N*-метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоксамид (50,0 мг, 46,1%). LC/MS: масса/заряд=540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: расч. для $(\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 540,1028; найденное значение (ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$) 540,1004.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 4,3*:1) δ 1,98, 2,14* (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 4,77 – 5,10 (m, 2H), 5,71 – 5,98 (m, 1H), 7,52 – 7,88 (m, 8H), 8,69 (s, 1H), 10,71 – 11,00 (m, 1H).

Пример 302. 2-Формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



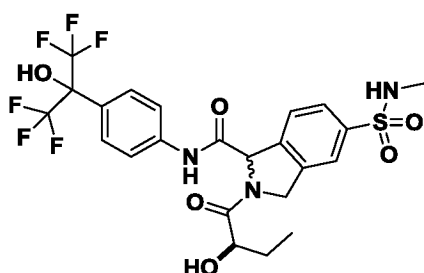
N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 0,18 ммоль) добавляли к муравьиной кислоте (12,49 мг, 0,27 ммоль), HATU (103 мг, 0,27 ммоль) и DIPEA (0,06 мл, 0,36 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (75 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×100 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 5-90% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 84%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: расщ. для $(C_{20}H_{17}F_6N_3O_5S + H)^+$ 526,0871; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 526,0864.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 2*:1) δ 2,43 (d, 3H), 4,72 – 4,93, 5,03 – 5,19* (m, 2H), 5,75*, 5,96 (s, 1H), 7,51 – 7,87 (m, 8H), 8,38, 8,49* (s, 1H), 8,68*, 8,69 (s, 1H), 10,77*, 10,87 (s, 1H).

Пример 303. (*R,S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропанойл]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

10



N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (80,10 мг, 0,16 ммоль) добавляли к (*R*)-2-гидроксипропановой кислоте (21,77 мг, 0,21 ммоль), НАТУ (92,32 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,056 мл, 0,32 ммоль) в DMF (6 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (75 мл) и последовательно промывали водой (1×75 мл), насыщенным соевым раствором (2×75 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 150 мм) с применением смесей с уменьшением полярности, состоящих из воды (содержащей 0,5% муравьиной кислоты) и MeCN, в качестве элюентов. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением изомера 1 (15,0 мг, 16%) и изомера 2 (20,0 мг, 21,3%), оба в виде твердых веществ.

25

Изомер 1: LC/MS: масса/заряд=584 $[M+H]^+$.

HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ 584,1290; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 584,1286.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 3*:1) δ 0,80, 0,92* (t, 3H), 1,53 – 1,71

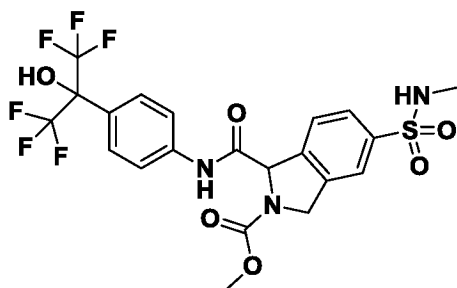
(m, 2H), 2,39 – 2,41 (m, 3H), 3,90 – 3,97, 4,15 – 4,21* (m, 1H), 4,75 – 4,98, 5,06 – 5,19* (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,73*, 6,17 (s, 1H), 7,45 – 7,54 (m, 1H), 7,58 – 7,67 (m, 3H), 7,69 – 7,76 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,61 – 8,68 (m, 1H), 10,74*, 10,88 (s, 1H).

5 Изомер 2: LC/MS: масса/заряд=584 [M+H]⁺.

HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₃F₆N₃O₆S +H)⁺ 584,1290; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 584,1299.

¹H ЯМР (изомер 2) (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 7*:1) δ 0,87 – 0,94 (m, 3H), 1,55 – 1,75 (m, 2H), 2,38 – 2,43 (m, 3H), 3,92 – 4,00, 4,20 – 4,29* (m, 1H), 4,78 – 5,21 (m, 3H), 5,78*, 6,04 (s, 1H), 7,45 – 7,55 (m, 1H), 7,57 – 7,77 (m, 6H), 7,79 – 7,86 (d, 1H), 8,67 (m, 1H), 10,76*, 10,91 (s, 1H).

Пример 304. Метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (90 мг, 0,18 ммоль) добавляли к метилхлорформиату (51,3 мг, 0,54 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 5-70% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата (90 мг, 90%). LC/MS: масса/заряд=556 [M+H]⁺.

HRMS: расч. для $(C_{21}H_{19}F_6N_3O_6S + H)^+$ 556,0977; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 556,0994.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 1,3*:1) δ 2,41(d, 3H), 3,62, 3,70* (s, 3H), 4,84 (br.s, 2H), 5,65 (br.s, 1H), 7,45 – 7,54 (m, 1H), 7,59 – 7,69 (m, 1H), 7,70 – 7,77 (m, 3H), 7,81 – 7,86 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,72 – 10,78 (m, 1H).

Примеры 305-313

Примеры 305-313 (таблица 3) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах.

10 **Пример 305.** Этил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

Пример 306. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида
15

Пример 307, изомер 1. (*R*)- или (*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропанонил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

Пример 307, изомер 2. (*R*)- или (*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропанонил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида
20

Пример 308. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

Пример 309. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида
25

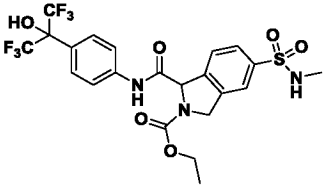
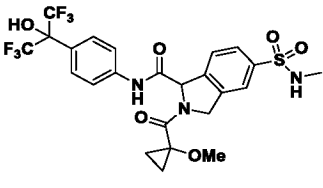
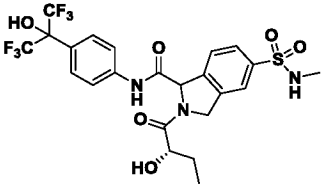
Пример 310. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

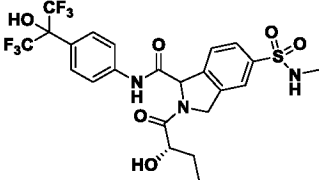
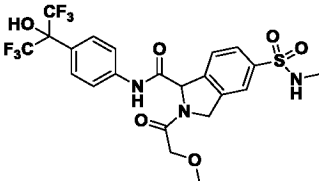
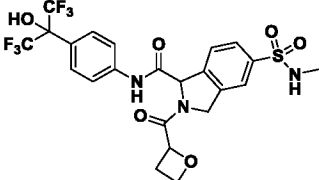
30 **Пример 311.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

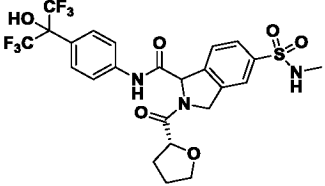
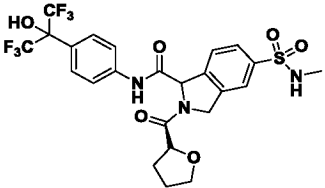
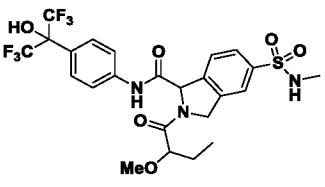
Пример 312. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метоксипропанонил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

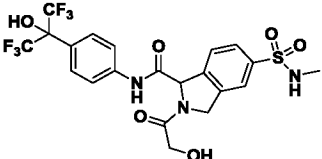
Пример 313. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Таблица 3

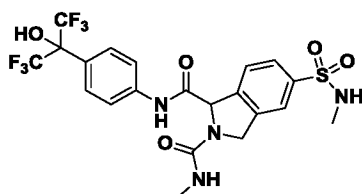
№ примера	Структура	ЯМР + MS
305		<p>HRMS: рассч. для $(C_{22}H_{21}F_6N_3O_6S + H)^+$ 570,1133; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 570,1133.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 1,2*:1) δ 1,10, 1,26* (t, 3H), 2,42 (d, 3H), 3,99 – 4,21 (m, 2H), 4,75 – 4,93 (m, 2H), 5,66 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,59 – 7,70 (m, 3H), 7,70 – 7,80 (m, 3H), 7,80 – 7,90 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77, 10,79* (s, 1H).</p>
306		<p>HRMS: рассч. для $(C_{24}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ 596,1290; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 596,1295.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 2,2*:1) δ 0,8 – 1,25 (m, 4H), 2,39 – 2,46 (m, 3H), 3,19, 3,36* (s, 3H), 4,85 – 5,02, 5,17 – 5,30* (m, 2H), 5,87*, 6,20 (s, 1H), 7,48 – 7,58 (m, 1H), 7,59 – 7,81 (m, 6H), 7,84 – 7,93 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,81, 10,88* (s, 1H).</p>
307 Изомер 1		<p>HRMS: рассч. для $(C_{23}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ 584,1290; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 584,1292.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 3*:1) δ 0,81, 0,93* (t, 3H), 1,48 – 1,80 (m, 2H), 2,42 (d, 3H), 3,88 – 3,99, 4,14 – 4,26* (m, 1H), 4,76 – 5,51 (m, 3H), 5,74*, 6,18 (s, 1H), 7,45 – 7,56 (m, 1H), 7,58 – 7,78 (m,</p>

		6H), 7,79 – 7,88 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,75*, 10,88 (s, 1H).
307 Измер 2		HRMS: расщ. для (C ₂₃ H ₂₃ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 584,1290; найденное значение (ESI [M+H] ⁺) 584,1272. ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , смесь ротамеров 7*:1) δ 0,93 (t, 3H), 1,51 – 1,8 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 4,2 – 4,32 (m, 1H), 4,81 – 5,24 (m, 3H), 5,80*, 6,06 (s, 1H), 7,45 – 7,56 (m, 1H), 7,56 – 7,79 (m, 6H), 7,79 – 7,88 (m, 1H), 8,48, 8,68* (s, 1H), 10,77 (s, 1H).
308		HRMS: расщ. для (C ₂₂ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 570,1133; найденное значение (ESI [M+H] ⁺) 570,1127. ¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆ , смесь ротамеров 5*:1) δ 2,43 (d, 3H), 3,28, 3,38* (s, 3H), 3,93 – 4,13, 4,18 – 4,33* (m, 2H), 4,80 – 5,09 (m, 2H), 5,78*, 5,98 (s, 1H), 7,50 – 7,58 (m, 1H), 7,61 – 7,81 (m, 6H), 7,83 – 7,90 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77*, 10,87, (s, 1H).
309		HRMS: расщ. для (C ₂₃ H ₂₁ F ₆ N ₃ O ₆ S +H) ⁺ 582,1133; найденное значение (ESI [M+H] ⁺) 582,1131. Смесь диастереомеров/ротамеров; соотношение основные*:минорные = 7,7:1,3:1; указан только основной изомер: ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 2,42 (d, 3H), 2,71 – 3,04 (m, 2H), 4,44 – 4,71 (m, 2H), 4,79 – 5,08 (m, 2H), 5,42 – 5,55 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,48 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,8 (m, 6H), 7,80 – 7,89 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

310		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ 596,1290; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 596,1307.</p> <p>Смесь диастереомеров/ротамеров 5*:4:1,3:1; указаны только 2 основных изомера:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,7 – 2,27 (m, 4H), 2,4 – 2,45 (m, 3H), 3,62 – 3,91 (m, 2H), 4,68 – 5,22 (m, 3H), 5,74, 4,76* (s, 1H), 7,48 – 7,58 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 6H), 7,80 – 7,89 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77, 10,80* (s, 1H).</p>
311		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ 596,1290; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 596,1311.</p> <p>Смесь диастереомеров/ротамеров 5*:5:2:1; указаны только 2 основных изомера:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 1,71 – 2,26 (m, 4H), 2,40 – 2,43 (m, 3H), 3,73 – 3,89 (m, 2H), 4,68 – 5,21 (m, 3H), 5,75, 5,76* (s, 1H), 7,48 – 7,56 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 6H), 7,81 – 7,88 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,77, 10,80* (s, 1H).</p>
312		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{25}F_6N_3O_6S + H)^+$ 598,1447; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 598,1470.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$, смесь ротамеров 1,2*:1) δ 0,89 – 1,00 (m, 3H), 1,63 – 1,78 (m, 2H), 2,42 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 3,27, 3,30* (s, 3H), 3,91 – 4,13 (m, 1H), 4,93 – 5,27 (m, 2H), 5,78, 5,84* (s, 1H), 7,47 – 7,56 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 6H), 7,80 – 7,88 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,80, 10,83* (s, 1H).</p>

313		<p>HRMS: расщ. для $(C_{21}H_{19}F_6N_3O_6S + H)^+$ 556,0977; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 556,0972.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 2,42 (d, $J = 4,6$ Гц, 3H), 4,10 – 4,33 (m, 2H), 4,96 (s, 3H), 5,76*, 5,97 (s, 1H), 7,47 – 7,55 (m, 1H), 7,58 – 7,79 (m, 6H), 7,80 – 7,89 (m, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,73*, 10,90 (s, 1H).</p>
-----	---	---

Пример 314. N^2 -Циклопропил- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид



5

Et_3N (0,070 мл, 0,50 ммоль) добавляли к N -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(N -метилсульфамоил)изоиндолин-1-карбоксамиду (50 мг, 0,10 ммоль) и хлорангидриду метилкарбаминовой кислоты (37,6 мг, 0,40 ммоль) в DCM (4 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XBridge Prep OBD C18, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: ACN; расход: 60 мл/мин.; градиент: от 28% В до 43% В за 7 мин. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением N^2 -циклопропил- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамида (25 мг, 45%) в виде твердого вещества.

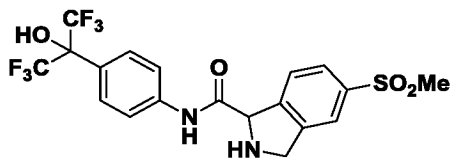
15

HRMS: расщ. для $(C_{21}H_{20}F_6N_4O_5S + H)^+$ 555,1136; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 555,1147.

20

1H ЯМР (300 МГц, DMSO d_6) δ 2,42 (d, 2H), 2,64 (d, 3H), 4,73 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,58 (q, 1H), 7,49 (q, 1H), 7,59-7,67 (m, 4H), 7,74 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

Пример 400. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



5

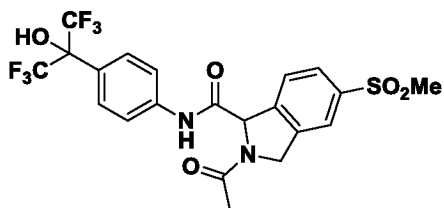
9*H*-Флуорен-9-ил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат (10,64 г, 15,1 ммоль) растворяли в ацетонитриле (300 мл) и добавляли диэтиламин (126 мл, 1208 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь выпаривали досуха и остаток растворяли в метаноле. Данный раствор загружали в смолу Isolute™ SCX, предварительно промытую метанолом. Смолу промывали метанолом и затем элюировали продукт с помощью 2 М аммиака в метаноле. Метанольный аммиак удаляли *in vacuo* с получением *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (5,16 г, 70,8%).

Образец для биологического скрининга очищали с помощью RP-HPLC (хроматографические условия: градиент 5-95% ACN в 0,1 М HCO₂H, pH 3; колонка: Waters Sunfire C18 ODB, 5 мкм, 19x150 мм) с получением указанного в заголовке соединения.

HRMS: расщ. для (C₁₉H₁₆F₆N₂O₄S + H)⁺ 483,0813; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 483,0811.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 3,18 (s, 3H), 4,37 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,77 – 7,83 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Пример 401. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



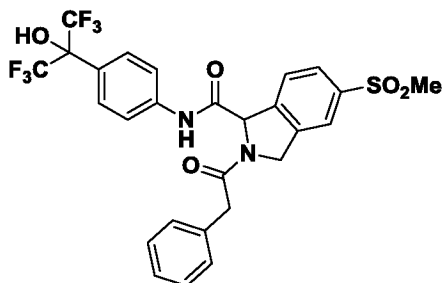
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (4,2 г, 8,71 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) и добавляли триэтиламин (2,427 мл, 17,41 ммоль) и уксусную кислоту (0,748 мл, 13,06 ммоль) с последующим добавлением ТЗР (50% в EtOAc, 10,37 мл, 17,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разделяли между DCM и водой, слои разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток очищали на диоксиде кремния с элюированием с помощью 50% - 100% EtOAc в гептане. Фракции с продуктом объединяли, концентрировали *in vacuo* и получали розовую смолу. Ее растирали в порошок с простым диэтиловым эфиром и получали твердое вещество. Его собирали путем фильтрации и промывали простым диэтиловым эфиром с получением 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (3,32 г, 72,7%).
- HRMS: расч. для (C₂₁H₁₈F₆N₂O₅S +H)⁺ 525,0919; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 525,0927.
- ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,76 – 4,94, 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,69*, 10,93 (s, 1H).
- (1*R*)- и (1*S*)-энантиомеры 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (4011 мг) разделяли с помощью системы для препаративной SFC, оснащенной колонкой Chiralpak AS, 25% EtOH 100 в CO₂ (120 бар); расход: 150 мл/мин.; объем вводимой пробы составлял 2,5 мл 60 мг/мл раствора этанола/DMSO 9/1.
- Изомер 1 (пик 1): 1730 мг, 99,4% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка Chiralpak AS, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 30% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). [α]_D⁵⁸⁹ +13° (c=0,5, CHCl₃/DMSO 8/2).
- HRMS: расч. для (C₂₁H₁₈F₆N₂O₅S +H)⁺ 525,0919; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 525,0914.
- ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,76 – 4,94, 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,69*, 10,93 (s, 1H).
- Изомер 2 (пик 2): 1980 мг, 99,5% э. и. согласно аналитической хиральной SFC

(аналитические условия: колонка Chiralpak AS, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 30% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} -11^\circ$ (c=0,2, CHCl₃/DMSO 8/2).

HRMS: расщ. для (C₂₁H₁₈F₆N₂O₅S +H)⁺ 525,0919; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 525,0916.

- 5 ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 2H), 3,21, 3,22* (s, 2H), 4,76 – 4,94, 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,87 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,69*, 10,93 (s, 1H).

- 10 **Пример 402.** N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(фенилацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

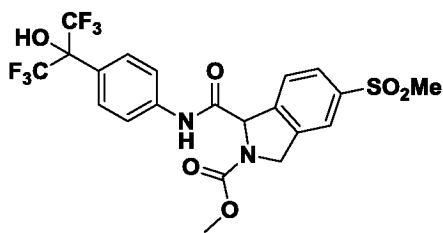


- 15 Получали с применением такой же процедуры, как в примере 401, но с применением 2-фенилуксусной кислоты вместо уксусной кислоты. Указанное в заголовке соединение (14,7 мг, 47%) получали после очистки с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM; колонка: Phenomenex Luna Hilic, 5 мкм, 30x250 мм).

HRMS: расщ. для (C₂₇H₂₂F₆N₂O₅S +H)⁺ 601,1232; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 601,1224.

- 20 ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 7*:1) δ ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 3,21 (s, 3H), 3,81 – 3,91 (m, 2H), 4,77 – 4,99, 5,03 – 5,17* (m, 2H), 5,79*, 6,05 (s, 1H), 7,18 – 7,36 (m, 5H), 7,6 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,88 – 7,93 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,76*, 10,99 (s, 1H).

- 25 **Пример 403.** Метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

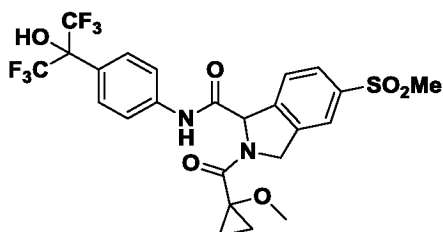


К суспензии 5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоновой кислоты, HCl (0,078 г, 0,28 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли DIPEA (0,147 мл, 0,84 ммоль) и добавляли метилхлорформиат (0,027 г, 0,28 ммоль) в виде раствора в ацетонитриле
 5 (0,25 мл). Через 30 мин. реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (4 мл) и добавляли триэтиламин (0,078 мл, 0,56 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол (0,073 г, 0,28 ммоль) и ТЗР (50% раствор в EtOAc) (0,251 мл, 0,42 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой. Слои
 10 разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и органический слой концентрировали *in vacuo*. Указанное в заголовке соединение (41 мг, 27%) получали после очистки с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM; колонка: Waters BEH 2-EP, 5 мкм, 30x250 мм).

HRMS: расч. для (C₂₁H₁₈F₆N₂O₆S +H)⁺ 541,0868; найденное значение: (ESI [M+H]⁺)
 15 541,0875.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1:1) δ 3,21 (s, 3H), 3,63, 3,71 (s, 3H), 4,8 – 4,91 (m, 2H), 5,68, 5,70 (s, 1H), 7,57 – 7,79 (m, 5H), 7,86 – 7,93 (m, 1H), 8,00, 8,02 (s, 1H), 10,80 (s, 1H).

20 **Пример 404.** N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид



25 Процедура А

N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 0,17 ммоль) добавляли к смеси 1-

- метоксициклопропанкарбоновой кислоты (28,9 мг, 0,25 ммоль), HATU (95 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,087 мл, 0,50 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 10-90% MeOH в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 88%).
- 10 HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 581,1199.
- ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 2,3*:1) δ 0,84 – 1,27 (m, 4H), 3,20, 3,23* (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 4,85 – 5,06, 5,18 – 5,34* (m, 2H), 5,91*, 6,24 (s, 1H), 7,58 – 7,86 (m, 5H), 7,89 – 7,96 (m, 1H), 8,02 – 8,09 (m, 1H), 8,66, 8,67* (s, 1H), 10,82 10,90* (s, 1H).
- 15

Процедура В

- Хлористоводородную соль *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (1,2 г, 2,31 ммоль) растворяли в DCM (20 мл) и добавляли триэтиламин (0,967 мл, 6,94 ммоль) и 1-метоксициклопропанкарбоновую кислоту (0,295 г, 2,54 ммоль). Затем добавляли ТЗР (50% в EtOAc, 2,75 мл, 4,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. LCMS указала на полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М HCl. Слои разделяли и органический слой концентрировали *in vacuo*.
- 20

- (1*R*)- и (1*S*)-энантиомеры *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (1400 мг) разделяли с помощью системы для препаративной SFC, оснащенной колонкой CelluCoat, 20% EtOH в CO₂ (120 бар); расход: 150 мл/мин.; объем вводимой пробы составлял 1 мл 140 мг/мл раствора этанола.
- 30

Изомер 1 (пик 1): 580 мг, 99,8% э. и. согласно аналитической хиральной SFC

(аналитические условия: колонка CelluCoat, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} +97^\circ$ (c=0,6, CH₃CN).

HRMS: расч. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 581,1173.

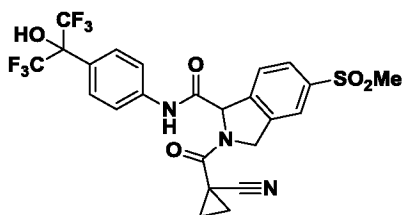
- 5 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 0,80 – 1,23 (m, 4H), 3,17, 3,19* (s, 3H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,82 – 5,05, 5,18 – 5,30* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,59 – 7,83 (m, 5H), 7,86 – 7,94 (m, 1H), 8,03, 8,06* (s, 1H), 10,80, 10,87* (s, 1H).

- Изомер 2 (пик 2): 580 мг, 97,6% э. и. согласно аналитической хиральной SFC
10 (аналитические условия: колонка CelluCoat, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} -95^\circ$ (c=0,6, CH₃CN).

HRMS: расч. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 581,1163.

- ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 0,80 – 1,23 (m, 4H), 3,17, 3,19*
15 (s, 3H), 3,20, 3,21* (s, 3H), 4,82 – 5,05, 5,18 – 5,30* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,59 – 7,83 (m, 5H), 7,86 – 7,94 (m, 1H), 8,03, 8,06* (s, 1H), 10,80, 10,87* (s, 1H).

- Пример 405.** 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-
гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
20 карбоксамид



- Получали с применением такой же процедуры, как в примере 404 В, но с
применением 1-цианоциклопропанкарбоновой кислоты (332 мг, 2,99 ммоль). После
25 выделения продукта реакции приблизительно 150 мг (10% неочищенного продукта)
очищали с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃
20 mM, EP; колонка: Waters BEH 2-EP, 5 мкм, 30x250 мм) с получением указанного в
заголовке соединения (94 мг, 66%).

- HRMS: расч. для (C₂₄H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 576,1028; найденное значение: (ESI [M+H]⁺)
30 576,1002.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 1,50 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,85 – 5, 5,31 – 5,40* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 – 7,95 (m, 1H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 10,88*, 11,21 (s, 1H).

5

Оставшийся материал (1200 мг) подвергали хиральному разделению с помощью системы для препаративной SFC, оснащенной Chiralpak IC, 25% EtOH 100, CO₂ (120 бар); расход: 70 мл/мин.; объем вводимой пробы составлял 0,6 мл 100 мг/мл раствора этанола, с получением (1*R*)- и (1*S*)-энантиомеров.

10 Изомер 1 (пик 1): 470 мг, 98,3% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: Chiralpak IC, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). [α]_D⁵⁸⁹ +78,9° (с=1, CH₃CN).

HRMS: расщ. для (C₂₄H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 576,1028; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 576,1030.

15 ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 1,50 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,85 – 5, 5,31 – 5,40* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 – 7,95 (m, 1H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 10,88*, 11,21 (s, 1H).

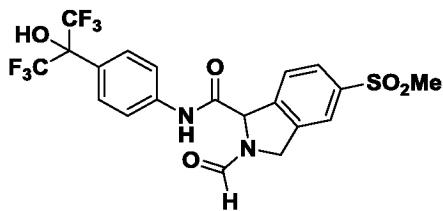
20 Изомер 2 (пик 2): 515 мг, 99,0% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: Chiralpak IC, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% EtOH в CO₂, 120 бар, 40°C). [α]_D⁵⁸⁹ -79,4° (с=1, CH₃CN).

HRMS: расщ. для (C₂₄H₁₉F₆N₃O₅S +H)⁺ 576,1028; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 576,1057.

25 ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 1,5 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,86 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,85 – 5, 5,31 – 5,4* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,61 – 7,76 (m, 5H), 7,91 – 7,95 (m, 1H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,69 (br s, 1H), 10,88*, 11,21 (s, 1H).

Пример 406. 2-Формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

30

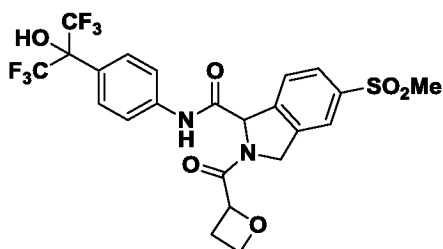


N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-
 дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (50 мг, 0,10 ммоль) добавляли к раствору
 муравьиной кислоты (6,20 мг, 0,13 ммоль), НАТУ (59,1 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA
 5 (0,054 мл, 0,31 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь
 перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным
 NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3x50 мл). Органический слой
 высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого
 10 твердого вещества, которое очищали с помощью препаративной HPLC (колонка
 XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 100 мм) с
 применением смесей с уменьшением полярности, состоящих из воды (содержащей
 0,08% NH₄HCO₃) и MeCN, в качестве элюентов. Фракции, содержащие целевое
 соединение, выпаривали досуха с получением 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-
 2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
 15 карбоксамид (35,0 мг, 66,2%) в виде бесцветного твердого вещества. LC/MS:
 масса/заряд=511 [M+H]⁺.

HRMS: расч. для (C₂₀H₁₆F₆N₂O₅S +H)⁺ 511,0762; найденное значение: (ESI [M+H]⁺)
 511,0744.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 2*:1) δ 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,70 – 4,91,
 20 5,01 – 5,18* (m, 2H), 5,76*, 5,99 (s, 1H), 7,59 – 7,95 (m, 6H), 8,01 – 8,07 (m, 1H), 8,38,
 8,48* (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,77*, 10,88 (s, 1H).

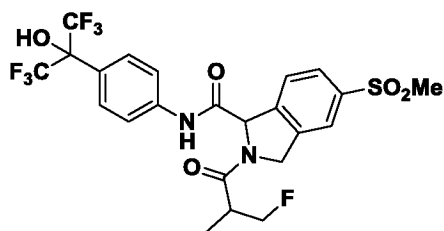
Пример 407. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-
 (метилсульфонил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
 25 карбоксамид



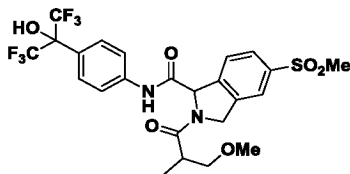
N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 0,17 ммоль) добавляли к раствору оксетан-2-карбоновой кислоты (25,4 мг, 0,25 ммоль), НАТУ (95 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (0,087 мл, 0,50 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3x50 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 10-90% MeOH в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксиамида (20,0 мг, 21,3%) в виде твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=567 [M+H]⁺. HRMS: расч. для (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺ 567,1024; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 567,1015.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение 13:2:2:1; представлены данные для основного ротамера/диастереомера) δ 2,73 – 3,02 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,47 – 4,68 (m, 2H), 4,82 – 5,07 (m, 2H), 5,43 – 5,55 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,07 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

Пример 408. 2-(3-Фтор-2-метилпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



Стадия 1. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид

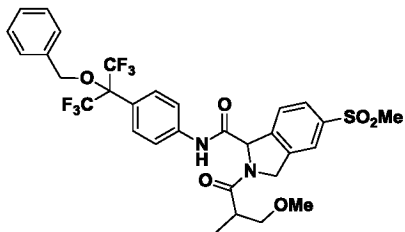


N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (300 мг, 0,62 ммоль) добавляли к раствору 3-метокси-2-метилпропановой кислоты (147 мг, 1,24 ммоль), HATU (307 мг, 0,81 ммоль) и DIPEA (0,326 мл, 1,87 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3x50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 10-90% MeOH в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (300 мг, 83%) в виде твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд=583 [M+H]⁺. ¹HNMR (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение 9,5:5:3:1; представлены данные для 2 основных ротамеров/диастереомеров) δ 1,06*, 1,09 (d, 3H), 3,02 – 3,10 (m, 1H), 3,19 – 3,32 (m, 7H), 3,45 – 3,58 (m, 1H), 5,08 – 5,14 (m, 2H), 5,76, 5,77* (s, 1H), 7,62 – 7,80 (m, 5H), 7,88 – 8,05 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,64, 10,73* (s, 1H).

20

Стадия 2. N-(4-(2-(Бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид



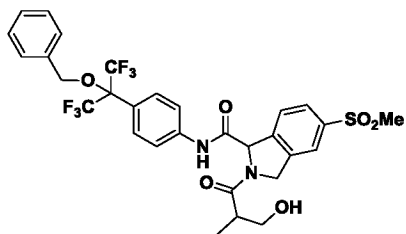
Альфа-бромтолуол (106 мг, 0,62 ммоль) добавляли к *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(3-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (300 мг, 0,52 ммоль) и K₂CO₃ (142 мг, 1,03 ммоль) в DMF (8 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой

25

(25 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3x25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 10-90% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-(4-(2-(бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (220 мг, 63,5%).

LC/MS: масса/заряд=673 [M+H]⁺. ¹HNMR (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение 10:6:3:1; представлены данные для 2 основных ротамеров/диастереомеров) δ 1,06 – 1,10 (m, 3H), 2,97 – 3,13 (m, 1H), 3,17 – 3,30 (m, 7H), 3,43 – 3,60 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,02 – 5,18 (m, 2H), 5,72 – 5,83 (m, 1H), 7,31 – 8,04 (m, 12H), 10,75, 10,84* (s, 1H).

Стадия 3. *N*-(4-(2-(Бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-гидрокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид



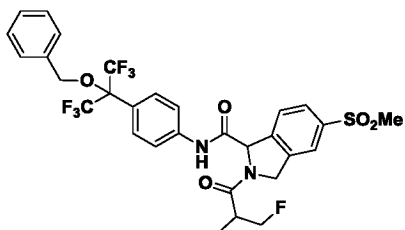
Трибромид бора (410 мг, 1,64 ммоль) по каплям добавляли к раствору *N*-(4-(2-(бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (220 мг, 0,33 ммоль) в DCM (10 мл), охлажденному до -40°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 часов.

Реакционную смесь гасили ледяной водой (25 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-(4-(2-(бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-гидрокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (130 мг, 60,3%).

LC/MS: масса/заряд=659 [M+H]⁺. ¹HNMR (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение 5:3:1,6:1; представлены данные для 2

основных ротамеров/диастереомеров) δ 0,97 – 1,18 (m, 3H), 2,88 – 3,05 (m, 1H), 3,16 – 3,69 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 4,78 – 5,27 (m, 3H), 5,79 (s, 1H), 7,31 – 8,12 (m, 12H), 10,61, 10,84* (s, 1H).

- 5 Стадия 4. *N*-(4-(2-(Бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-фтор-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид



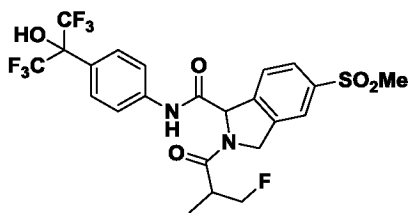
- DAST (0,047 мл, 0,36 ммоль) по каплям добавляли к раствору *N*-(4-(2-(бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-гидрокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (130 мг, 0,20 ммоль) в DCM (8 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

- Реакционную смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бледно-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-(4-(2-(бензилокси)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ил)фенил)-2-(3-фтор-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (100 мг, 77%).

- LC/MS: масса/заряд=661 [M+H]⁺. ¹HNMR (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение 5:3:1,6:1; представлены данные для 2 основных ротамеров/диастереомеров) δ 1,02 – 1,17 (m, 3H), 3,12 – 3,29 (m, 4H), 4,27 – 4,74 (m, 4H), 4,78 – 5,24 (m, 2H), 5,78, 5,81* (s, 1H), 7,33 – 8,06 (m, 12H), 10,84, 10,90* (s, 1H).

25

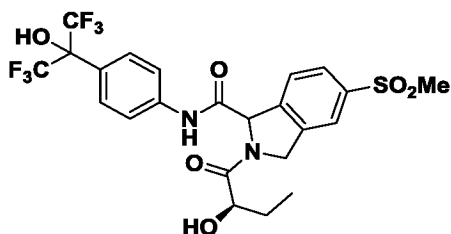
Стадия 5. 2-(3-Фтор-2-метилпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-
 дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид (100 мг, 0,15 ммоль) и Pd-C (1,611 мг,
 0,02 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной
 5 температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит.
 Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с
 помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 10-90%
 MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-(3-фтор-2-
 метилпропаноил)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-
 10 (метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид (60,0 мг, 69,5%).
 HRMS: расч. для $(C_{23}H_{21}F_7N_2O_5S + H)^+$ 571,1138; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$)
 571,1146.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , смесь диастереомеров/ротамеров 8*:6:2:1, указаны
 данные только для 2 основных изомеров) δ 1,07 – 1,16 (m, 3H), 3,19 – 3,29 (m, 4H),
 15 4,32 – 4,71 (m, 2H), 4,79 – 5,21 (m, 2H), 5,77, 5,80* (s, 1H), 7,59 – 7,83 (m, 5H), 7,89 –
 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,73, 10,79* (s, 1H).

Пример 409. (R,S)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-
 [(2R)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-
 20 карбоксамид



N-(4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-
 (метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (90 мг, 0,19 ммоль) добавляли к (R)-2-
 25 гидроксипропановой кислоте (29,1 мг, 0,28 ммоль), NUTU (142 мг, 0,37 ммоль) и
 DIPEA (0,098 мл, 0,56 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь
 перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным

NH₄Cl (50 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x50 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-((*R*)-2-гидроксипропан-2-ил)-5-(метилсульфонил)изоиндол-1-карбоксамида (100 мг, 94%).

5 Половину этого количества очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, диаметр 19 мм, длина 100 мм) с применением смесей с уменьшением полярности, состоящих из воды (содержащей 0,08% муравьиной кислоты) и MeCN, в качестве элюентов. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением:

10 изомера 1 (20,0 мг, 38,0%);

HRMS: расч. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 569,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 569,1193.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 3*:1) δ 0,82, 0,94* (t, 3H), 1,50 – 1,79 (m, 2H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 3,91 – 4,00, 4,17 – 4,26* (m, 1H), 4,76 – 5,02, 5,11 – 5,20* (m, 2H), 5,21 – 5,28*, 5,58 – 5,64 (d, 1H), 5,79*, 6,28 (s, 1H), 7,60 – 7,68 (m, 2H), 7,70 – 7,83 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 8,52, 8,86* (s, 1H), 10,85*, 11,13 (s, 1H).;

изомера 2 (20 мг, 38%);

HRMS: расч. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S -H)⁻ 567,1388; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 567,1379.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 9*:1) δ 0,89 – 1,00 (m, 3H), 1,51 – 1,80 (m, 2H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 3,93 – 4,03, 4,23 – 4,33* (m, 1H), 4,82 – 5,24 (m, 3H), 5,84, 6,11 (s, 1H), 7,60 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,53, 8,71* (s, 1H), 10,82*, 10,95 (s, 1H)..

25

Примеры 410-433

Примеры 410-433 (таблица 4А) получали с применением процедур, аналогичных описанным в примерах 401-409.

30 **Пример 410.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-метилбутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

Пример 411. 2-(Циклопропилацетил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида

Пример 412. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-

гидроксициклопропил)ацетил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 413. 2-[(3*S*)-3-Фторбутаноил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

5 **Пример 414.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 415. 2-(3-Фторпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

10 **Пример 416.** 2-[(1-Этоксциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 417. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

15 **Пример 418.** 2-[(3*R*)-3-Фторбутаноил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 419. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

20 карбоксамид

Пример 420. Пропан-2-ил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

Пример 421. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

25 карбоксамид

Пример 422. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидрокси-3-метилбутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

30 **Пример 423.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидрокси-3-метилбутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 424, изомер 1. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 424, изомер 2. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 425. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 426. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-3-илацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 427. 2-[(1-Цианоциклопропил)ацетил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 428. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 429. 2-(3-Цианопропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 430. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(транс-3-гидроксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

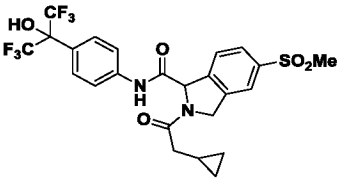
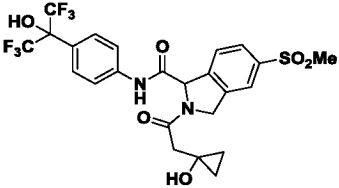
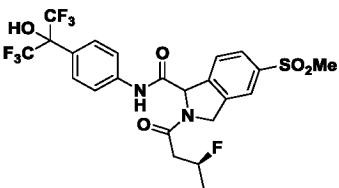
Пример 431. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(цис-3-гидроксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

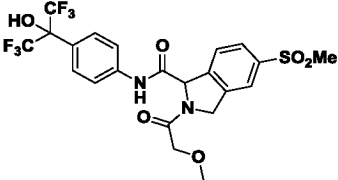
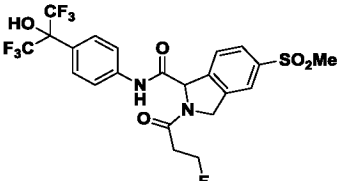
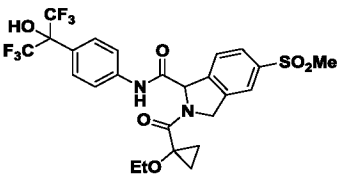
Пример 432. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3*R*)-3-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

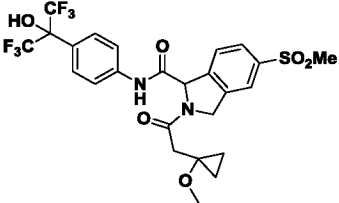
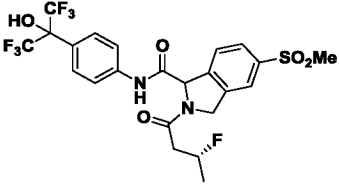
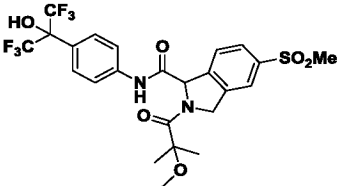
Пример 433. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3*S*)-3-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

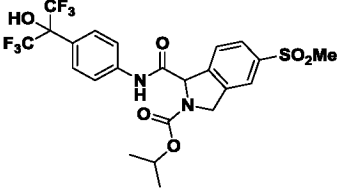
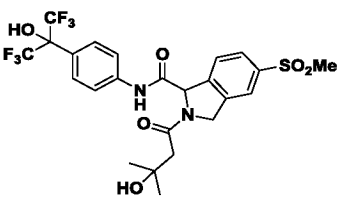
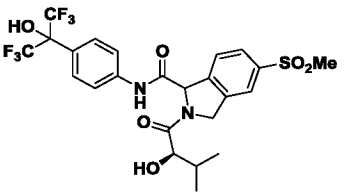
Таблица 4А

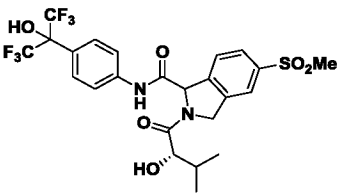
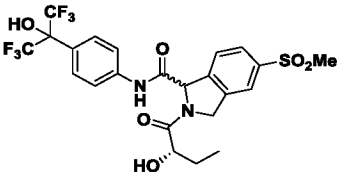
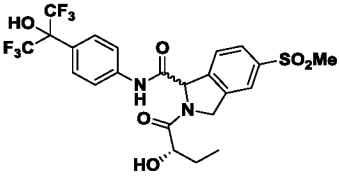
№ примера	Структура	ЯМР + MS
410		HRMS: расщ. для (C ₂₄ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₅ S + H) ⁺ 567,1388; найденное значение (ESI [M+H] ⁺) 567,1379.

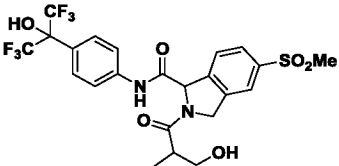
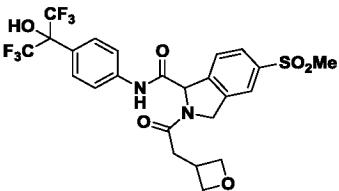
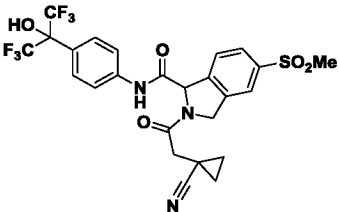
		^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров 6*:1, указаны данные только для основных) δ 0,96 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 2,04 – 2,13 (m, 1H), 2,27 – 2,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 5,04 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 7,6 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 3H), 7,86 – 7,92 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,73 (s, 1H).
411		HRMS: расщ. для $(\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 565,1232; найденное значение (ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$) 565,1236. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров 5*:1) δ 0 – 0,23 (m, 2H), 0,38 – 0,52 (m, 2H), 0,94 – 1,1 (m, 1H), 2,28 – 2,47 (m, 2H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,79 – 4,94, 4,95 – 5,04* (m, 2H), 5,75*, 5,90 (s, 1H), 7,61 – 7,67 (m, 2H), 7,68 – 7,78 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 7,98*, 8,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,71*, 10,88 (s, 1H).
412		HRMS: расщ. для $(\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H})^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$) 581,1160. ^1H ЯМР (600 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,40 – 0,65 (m, 4H), 2,58 – 2,67 (m, 1H), 2,77 – 2,87 (m, 1H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,77 – 4,98, 5,05 – 5,2* (m, 2H), 5,35*, 5,36 (s, 1H), 5,77*, 6,07 (s, 1H), 7,6 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,66*, 8,69 (s, 1H), 10,68*, 10,94 (s, 1H).
413		HRMS: расщ. для $(\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 571,1138; найденное значение (ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$) 571,1179. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, смесь

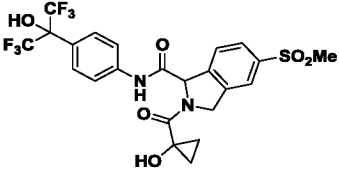
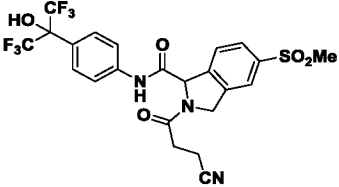
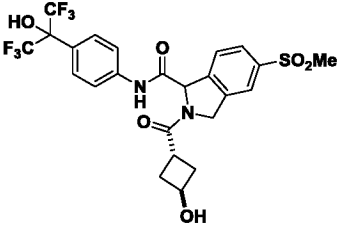
		<p>диастереомеров и ротамеров; указаны данные для основного диастереомера/ротамера) δ 1,34 – 1,46 (m, 3H), 2,71 – 3,05 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 4,78 – 5,24 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 7,59 – 7,86 (m, 5H), 7,88 – 7,94 (m, 1H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 8,69 (s, 1H), 10,71 – 11,11 (m, 1H).</p>
414		<p>HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ 555,1024; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 555,1031.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 4*:1) δ 3,21*, 3,22 (s, 3H), 3,26, 3,36* (s, 3H), 3,92 – 4,16, 4,17 – 4,34* (m, 2H), 4,8 – 5,08 (m, 2H), 5,79*, 5,99 (s, 1H), 7,61 – 7,66 (m, 2H), 7,71 – 7,8 (m, 3H), 7,89 – 7,92 (m, 1H), 8,00* 8,03 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,77*, 10,86 (s, 1H).</p>
415		<p>HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{19}F_7N_2O_6S + H)^+$ 557,0981; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 557,0993.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 4,7*:1) δ 1H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 2,85 – 3,06 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 4,60 – 4,85 (m, 2H), 4,85 – 5,16 (m, 2H), 5,79*, 6,01 (s, 1H), 7,58 – 7,86 (m, 5H), 7,88 – 7,96 (m, 1H), 7,99 – 8,08 (m, 1H), 8,69*, 8,72 (s, 1H), 10,77*, 11,01 (s, 1H).</p>
416		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1368.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 2,8:1*) δ 0,91 – 1,27 (m, 7H), 3,23 (s, 3H), 3,40 – 3,76 (m, 2H), 4,80 – 5,08, 5,19</p>

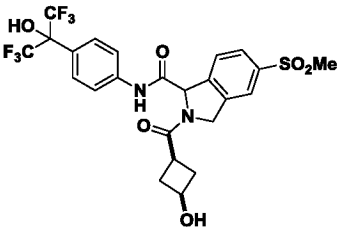
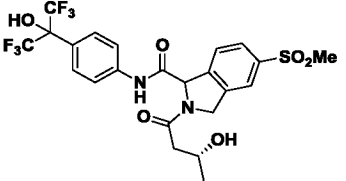
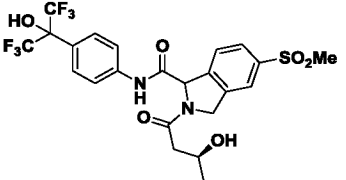
		– 5,34* (m, 2H), 5,90*, 6,27 (s, 1H), 7,59 – 7,96 (m, 6H), 8,01 – 8,13 (m, 1H), 8,64, 8,66* (s, 1H), 10,81, 10,88* (s, 1H).
417		<p>HRIS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1322.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6*:1, указаны данные только для основных) δ 0,55 – 0,78 (m, 4H), 2,83 – 2,93 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 5,08 – 5,17 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 7,57 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,74 (s, 1H).</p>
418		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{21}F_7N_3O_5S + H)^+$ 571,1138; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 571,1144.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь диастереомеров и ротамеров; указаны данные для основного диастереомера/ротамера) δ 1,39(dd, 3H), 2,67 – 3,06 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,76 – 5,25 (m, 3H), 5,77 (s, 1H), 7,58 – 7,75 (m, 5H), 7,86 – 7,94 (m, 1H), 7,96 – 8,06 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,71 – 10,78 (m, 1H).</p>
419		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 583,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 583,1340.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 10*:1, указаны данные только для основных) δ 1,37 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 5,10 – 5,29 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,60 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,76 (m, 3H), 7,88 – 7,91 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 10,88 (s,</p>

420		<p>1H).</p> <p>HRMS: рассч. для $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 569,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 569,1187.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 1,2*:1) δ 1,05*, 1,20*, 1,27, 1,28 (2d, 6H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,75 – 4,92 (m, 3H), 5,64 – 5,69 (m, 1H), 7,59 – 7,79 (m, 5H), 7,88 – 7,93 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,65*, 8,66 (s, 1H), 10,76*, 10,79 (s, 1H).;</p>
421		<p>HRMS: рассч. для $(C_{24}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 583,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 583,1346.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6,5*:1) δ 1,23, 1,27* (s, 6H), 2,55 – 2,68 (m, 2H), 3,23, 3,24* (s, 3H), 4,83 (s, 1H), 4,77 – 5,00, 5,09 – 5,22* (m, 2H), 5,79*, 6,12 (s, 1H), 7,58 – 7,85 (m, 5H), 7,88 – 7,967 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 1H), 8,67*, 8,68 (s, 1H), 10,68*, 10,99 (s, 1H).</p>
422		<p>HRMS: рассч. для $(C_{24}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 583,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 583,1343.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров.</p> <p>Соотношение диастереомер 1 основного ротамера:диастереомер 2 основного ротамера 1,3[#]: 1.</p> <p>Соотношение основной ротамер:минорный ротамер 5:1, указан только основной ротамер:</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 0,9 – 0,96 (m, 6H), 1,95 – 2,06 (m, 1H), 3,21, 3,22[#] (s, 3H), 3,98, 4,04[#] (t, 1H), 4,96 – 5,26 (m, 3H),</p>

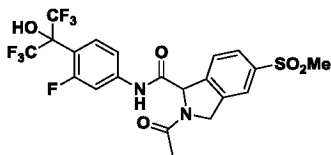
		5,78, 5,84 [#] (d, 1H), 7,6 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,75 (m, 3H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 10,79, 10,82 [#] (s, 1H).
423		<p>HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₄F₆N₂O₆S +H)⁺ 583,1337; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 583,1346.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров.</p> <p>Соотношение диастереомер 1 основного ротамера:диастереомер 2 основного ротамера 1,2[#]: 1.</p> <p>Соотношение основной ротамер:минорный ротамер 5:1, указан только основной ротамер:</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 0,9 – 0,96 (m, 6H), 1,97 – 2,05 (m, 1H), 3,21, 3,22[#] (s, 3H), 3,98, 4,04[#](d, 1H), 5,06 – 5,25 (m, 2H), 5,78, 5,84[#] (d, 1H), 7,56 – 7,65 (m, 2H), 7,66 – 7,74 (m, 3H), 7,86 – 7,93 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 10,78, 10,81[#] (s, 1H).</p>
424 Изомер 1		<p>HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 569,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 569,1174.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 6,5*:1) δ 0,94 (t, 3H), 1,48 – 1,8 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,94 – 4,03, 4,23 – 4,31* (m, 1H), 4,81 – 5,26 (m, 3H), 5,84*, 6,13 (s, 1H), 7,60 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,82 (m, 3H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,05 (m, 1H), 8,51, 8,80* (s, 1H), 10,84*, 11,05 (s, 1H).</p>
424 Изомер 2		<p>HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 569,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 569,1192.</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, смесь</p>

		<p>ротамеров 3,2*:1) δ 0,82, 0,94* (t, 3H), 1,5 – 1,8 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,91 – 4,00, 4,17 – 4,26* (m, 1H), 4,78 – 5,2 (m, 2H), 5,22*, 5,58 (d, 1H), 5,78*, 6,25 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 1H), 8,53, 8,77* (s, 1H), 10,82*, 11,03 (s, 1H).;</p>
425		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 569,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 569,1170.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение основные:минорные = 6:3:1; указан только основной изомер:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,06 (d, 3H), 2,87 – 3,03 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,51 – 3,68 (m, 1H), 4,76 – 5,26 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,70 (ddt, 5H), 7,88 – 7,96 (m, 1H), 7,98 – 8,07 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).</p>
426		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1191.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 2,86 – 3,01 (m, 2H), 3,22, 3,24* (s, 3H), 3,26 – 3,45 (m, 1H), 4,22 – 4,37 (m, 2H), 4,66 – 4,73 (m, 2H), 4,75 – 4,94, 5,02 – 5,10* (m, 2H), 5,72*, 5,99 (s, 1H), 7,60 – 7,84 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 8,00 – 8,05 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,70*, 11,03 (s, 1H).</p>
427		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 590,1184; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 590,1200.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5:1, данные только для основного ротамера)</p>

		<p>δ 0,85 – 1,16 (m, 4H), 2,99 – 3,18 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 5,10 – 5,29 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 7,59 – 7,77 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,99 – 8,03 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 10,77 (s, 1H).</p>
428		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ 567,1024; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 567,1051.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 1,4*:1) δ 0,74 – 1,27 (m, 4H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,82 – 5,01, 5,27 – 5,48* (m, 2H), 5,84*, 6,48 (s, 1H), 6,51, 6,53* (s, 1H), 7,57 – 7,96 (m, 6H), 8,00 – 8,08 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,82*, 10,83 (s, 1H).</p>
429		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{19}F_6N_3O_5S + H)^+$ 564,1028; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 564,1042.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6*:1) δ 2,70 (t, 2H), 2,83 – 2,99 (m, 2H), 3,23, 3,24* (s, 3H), 4,80 – 5,00, 5,01 – 5,10* (m, 2H), 5,78*, 5,97 (s, 1H), 7,59 – 7,85 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 8,01 – 8,07 (m, 1H), 8,67*, 8,69 (s, 1H), 10,76*, 10,98 (s, 1H).</p>
430		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_4O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1183.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 2,05 – 2,22 (m, 2H), 2,41 – 2,50 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,24 – 3,33 (m, 1H), 4,12 – 4,26 (m, 1H), 4,78 – 4,98 (m, 2H), 5,07, 5,16* (d, 1H), 5,77*, 5,85 (s, 1H), 7,60 – 7,79 (m, 5H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,06 (m, 1H), 8,69*, 8,71 (s, 1H), 10,77*, 10,95 (s, 1H).</p>

431		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1166.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, смесь ротамеров 4,5*:1) δ 1,94 – 2,12 (m, 2H), 2,38 – 2,63 (m, 2H), 2,71 – 2,96 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,88 – 4,15 (m, 1H), 4,76 – 5,07 (m, 2H), 5,76*, 5,94 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,95 (m, 1H), 7,97 – 8,05 (m, 1H), 10,81*, 11,08 (s, 1H).</p>
432		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 569,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 569,1151.</p> <p>Смесь диастереомеров и ротамеров; соотношение основные*:минорные = 7:6:2:1; указаны только 2 основных изомера:</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,14 – 1,21 (m, 3H), 2,41 – 2,68 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 4,02 – 4,16 (m, 1H), 5,01 – 5,19 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 7,59 – 7,82 (m, 5H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 7,99 – 8,03 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,66, 10,73* (s, 1H).</p>
433		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 569,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 569,1190.</p> <p>Смесь диастереомеров/ротамеров; соотношение основные*:минорные = 6:5:2:1; указаны только 2 основных изомера:</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,14 – 1,21 (m, 3H), 2,40 – 2,55 (m, 1H), 2,58 – 2,66 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 4,04 – 4,13 (m, 1H), 4,64 – 5,15 (m, 3H), 5,76 (s, 1H), 7,58 – 7,82 (m, 5H), 7,88 – 7,94 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,66, 10,72* (s, 1H).</p>

Стадия 2. 2-Ацетил-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



N-[3-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-

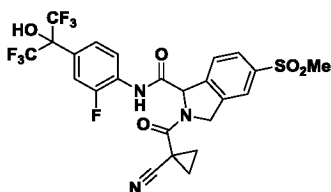
- 5 (метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид, HCl (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,078 мл, 0,56 ммоль) и уксусную кислоту (13,42 мг, 0,22 ммоль) с последующим добавлением ТЗР (0,222 мл, 0,37 ммоль) 50% в EtOAc. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. LCMS указала на полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М HCl. Слои разделяли с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMSO и разделяли с помощью препаративной SFC (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM; колонка: Waters BEH, 5 мкм, 30x250 мм) с получением 2-ацетил-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-
- 10 карбоксамид (79 мг, 78%).

HRMS: расч. для (C₂₁H₁₇F₇N₂O₅S + H)⁺ 543,0825; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 543,0830.

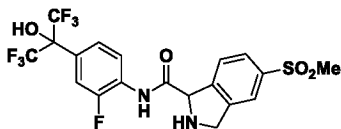
- ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,73 – 4,94, 4,99 – 5,1* (m, 2H), 5,71*, 5,94 (s, 1H), 7,49*, 7,54 (dd, 1H), 7,62 – 7,71 (m, 2H), 7,76 – 7,81 (m, 1H), 7,88 – 7,93 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,89 (br s, 1H), 10,92 *, 11,15 (s, 1H).
- 20

Пример 436. 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

- 25 карбоксамид



Стадия 1. *N*-[2-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

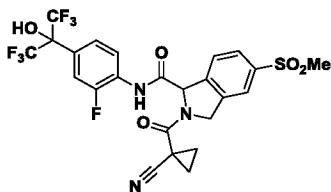


Трет-бутил-1-((2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (402 мг, 0,67 ммоль) суспендировали в изопропилацетате (1,5 мл). Добавляли хлорид

5 водорода в IPA (1,5 мл, 7,50 ммоль). Перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток выпаривали вместе с EtOAc и затем EtOAc/Hept (1:1). Указанное в заголовке соединение получали в виде его хлористоводородной соли (353 мг, 99%). Розоватое твердое вещество применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 LC/MS: масса/заряд = 501 [M+H]⁺.

Стадия 2. 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-N-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид



15

N-(2-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид, HCl (50 мг, 0,09 ммоль) растворяли в DCM (1 мл) и добавляли триэтиламин (0,039 мл, 0,28 ммоль) и 1-цианоциклопропан-1-карбоновую кислоту (15,52 мг, 0,14 ммоль) с последующим добавлением ТЗР

20 (0,111 мл, 0,19 ммоль) 50% в EtOAc. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. LCMS указала на полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М HCl. Слои разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMSO и разделяли с помощью препаративной SFC

25 (хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM; колонка: Waters ВЕН, 5 мкм, 30x250 мм) с получением 2-(1-цианоциклопропан-1-карбонил)-N-(2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (31,6 мг, 57,2%).

HRMS: расщ. для (C₂₄H₁₈F₇N₃O₅S +H)⁺ 594,0933; найденное значение (ESI [M+H]⁺)

594,0894.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 6*:1) δ 1,44 – 1,81 (m, 4H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,86 – 5,00, 5,32 – 5,42* (m, 2H), 6,06*, 6,64 (s, 1H), 7,43 – 7,5 (m, 1H), 7,51 – 7,56 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,93 – 8,02 (m, 2H), 8,03, 8,12* (s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 10,74*, 11,11 (s, 1H).

Примеры 437-449

Примеры 437-449 (таблица 4B) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах.

10 **Пример 437.** 2-Ацетил-*N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 438. *N*-[2-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

15 **Пример 439.** 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 440. *N*-[3-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

20 **Пример 441.** *N*-[2-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 442. *N*-[2-Фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

25 **Пример 443.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3-метилоксетан-3-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 444. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

30 карбоксамид

Пример 445. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 446. 2-[(1-Фторциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

карбоксамид **Пример 447.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метоксибутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

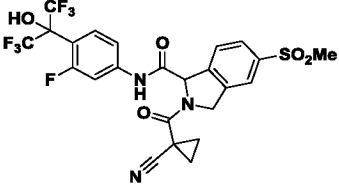
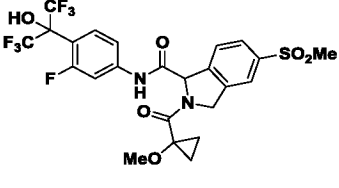
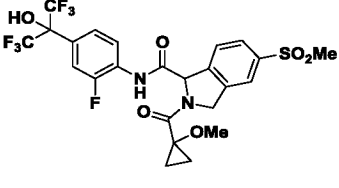
5 карбоксамид

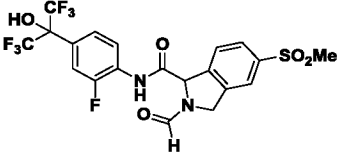
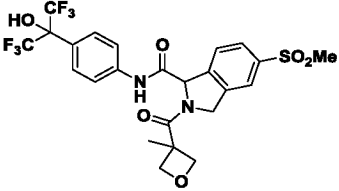
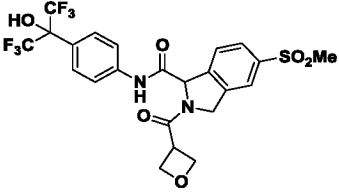
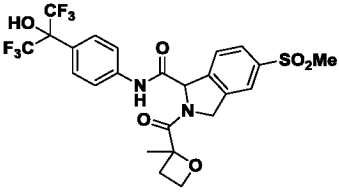
Пример 448. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

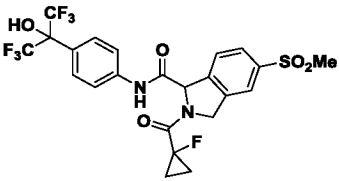
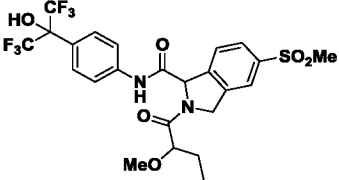
Пример 449. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-метоксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

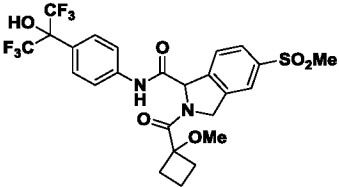
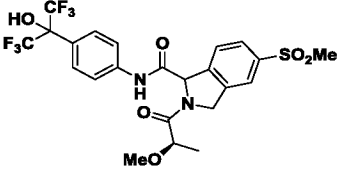
Таблица 4В

№ примера	Структура	ЯМР + MS
437		HRMS: рассч. для (C ₂₁ H ₁₇ F ₇ N ₂ O ₅ S +H) ⁺ 543,0825; найденное значение (ESI [M+H] ⁺) 543,0825. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , смесь ротамеров 4*:1) δ 2,01, 2,15* (s, 3H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,75 – 4,92, 4,99 – 5,07* (m, 2H) 5,95*, 6,12 (s, 1H), 7,43 – 7,57 (m, 2H), 7,71*, 7,77 (d, 1H), 7,89 – 7,95 (m, 1H), 7,99 – 8,04 (m, 2H), 8,93 (br s, 1H), 10,58*, 10,82 (s, 1H).
438		HRMS: рассч. для (C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₆ S +H) ⁺ 581,1181; найденное значение (ESI [M+H] ⁺) 581,1160. ¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆ , смесь ротамеров 2*:1) δ 3,21, 3,22* (s, 3H), 4,71 – 4,92, 5,04 – 5,16* (m, 2H), 5,76*, 6,00 (s, 1H), 7,50*, 7,54(dd, 1H), 7,62 – 7,87 (m, 3H), 7,89 – 7,93 (m, 1H), 8,03, 8,05* (s, 1H), 8,39, 8,49* (s, 1H) 8,88 (br s, 1H), 10,98*, 11,08 (s,

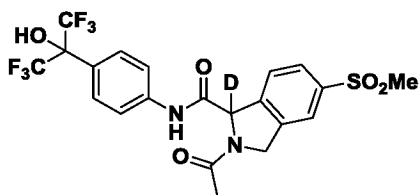
439		<p>1H).</p> <p>HRMS: рассч. для (C₂₄H₁₈F₇N₃O₅S +H)⁺ 594,0933; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 594,0890.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 6*:1) δ 1,49 - 1,87 (m, 4H), 3,21, 3,23* (s, 3H), 4,86 - 5, 5,33 - 5,43* (m, 2H), 5,84*, 6,43 (s, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 7,6 - 7,69 (m, 1H), 7,73 - 7,84 (m, 2H), 7,89 - 7,97 (m, 1H), 8,04, 8,13* (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,09*, 11,40 (s, 1H).</p>
440		<p>HRMS: рассч. для (C₂₄H₂₁F₇N₂O₆S +H)⁺ 599,1086; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 599,17.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 1*:1) δ 0,78 - 1,20 (m, 4H), 3,18, 3,22* (s, 3H), 3,21, 3,35* (s, 3H), 4,83 - 5,05, 5,16 - 5,31* (m, 2H), 5,88*, 6,20 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,7 - 7,82 (m, 2H), 7,87 - 7,93 (m, 1H), 8,03, 8,06* (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 11,02, 11,10* (s, 1H).</p>
441		<p>HRMS: рассч. для (C₂₄H₂₁F₇N₂O₆S +H)⁺ 599,1086; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 599,1094.</p> <p>¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 2:1, указан только основной) δ 0,84 - 1,2 (m, 4H), 3,22 (d, 3H), 3,33 (s, 3H), 5,13 - 5,31 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,76(d, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 10,71 (s, 1H).</p>

442		<p>HRMS: расщ. для $(C_{20}H_{15}F_7N_2O_5S + H)^+$ 529,0668; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 529,0647.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 2:1 указан только основной) δ 3,23 (s, 3H), 5,02 - 5,16 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,74(d, 1H), 7,92 - 8,04 (m, 3H), 8,48 (s, 1H), 8,95 (br s, 1H), 10,66 (s, 1H).</p>
443		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1180.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров >10:1, указан только основной) δ 1,68 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,27 - 4,32 (m, 2H), 4,73 - 4,9 (m, 2H), 4,94 (dd, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,71 - 7,76 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).</p>
444		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ 567,1024; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 567,1061.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 4:1, указан только основной) δ 3,20 (s, 3H), 4,2 - 4,28 (m, 1H), 4,43 - 4,97 (m, 6H), 5,79 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,7 - 7,8 (m, 3H), 7,90 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 10,80 (s, 1H).</p>
445		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1178.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь диастереомеров 1:1 и соотношение ротамеров 1:1 для каждого диастереомера) δ</p>

		1,51 (s, 0,75H), 1,61 (s, 0,75H), 1,63 (s, 0,75H), 1,64 (s, 0,75H), 2,55 – 2,65 (m, 1H), 2,84 (m, 0,5H), 2,97 (m, 0,5H), 3,19 (s, 0,5H), 3,20 (s, 2,5H), 4,05 – 4,11 (m, 0,25H), 4,25 – 4,3 (m, 0,25H), 4,34 – 4,51 (m, 1,5H), 4,82 – 4,93 (m, 0,25H), 4,95 – 5,03 (m, 1,25H), 5,24 (d, 0,25H), 5,32 (d, 0,25H), 5,84 (d, 0,25H), 5,85 (d, 0,25H), 5,95 (d, 0,25H), 6,49 (d, 0,25H), 7,58 – 7,65 (m, 2H), 7,69 – 7,77 (m, 2,5H), 7,81 (d, 0,5H), 7,87 – 7,91 (m, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,25H), 8,03 (s, 0,25H), 8,6 – 8,69 (m, 1H), 10,58 (s, 0,25H), 10,81 (s, 0,5H), 10,87 (s, 0,25H).
446		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{19}F_7N_2O_5S + H)^+$ 569,0981; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 569,1009.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 2:1, указан только основной) δ 1,18 – 1,48 (m, 4H) 3,22 (s, 3H), 5,22 – 5,32 (m, 2H), 5,90 (s, 1H), 7,6 – 7,65 (m, 2H), 7,69 – 7,83 (m, 3H), 7,88 – 7,94 (m, 1H), 8,02 – 8,07 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,85 (s, 1H).</p>
447		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 583,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 583,1317.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь диастереомеров 1:1 и соотношение ротамеров приблизительно 6:1 и соотношение ротамеров приблизительно 6:1 для каждого диастереомера; указан только основной ротамер для каждого диастереомера) δ 0,91 – 0,97 (m, 3H), 1,64 – 1,75 (m, 2H), 3,2 – 3,22 (m, 3H), 3,27 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 3,99 – 4,06 (m, 1H), 5,08 (dd, 1H), 5,19 (t, 1H), 5,81</p>

		(d, 0,5H), 5,87 (d, 0,5H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 3H), 7,87 – 7,95 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,82 (s, 0,5H), 10,85 (s, 0,5H).
448		<p>HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 595,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 595,1374.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 7:1, указан только основной) δ 1,52 - 1,61 (m, 1H), 1,76 - 1,86 (m, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 1H), 2,15 - 2,26 (m, 1H), 2,44 – 2,49 (m, 1H), 2,57 - 2,65 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 4,92 - 5,09 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,69 - 7,78 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,90 (s, 1H).</p>
449		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 569,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 569,1174.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO d_6, смесь диастереомеров 1:1 и соотношение ротамеров приблизительно 6:1 для каждого диастереомера; указан только основной ротамер для каждого диастереомера) δ 1,29 (d, 1,5H), 1,32 (d, 1,5H), 3,21 (s, 3H), 3,27 (s, 1,5H), 3,31 (s, 1,5H), 4,20 (q, 0,5H), 4,27 (q, 0,5H), 5,03 – 5,1 (m, 1H), 5,12 – 5,24 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,84 (d, 1H), 7,56 – 7,66 (m, 2H), 7,69 – 7,76 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,82 (s, 0,5H), 10,83 (s, 0,5H).</p>

Пример 450. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1- 2H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



2-Ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-

(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (0,156 г, 0,30 ммоль) смешивали с

CD₃OD (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,082 мл, 0,59 ммоль). Полученную смесь

5 перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Образовался осадок и смесь дополнительно разбавляли дополнительным количеством CD₃OD

(3 мл) и нагревали при 50°C в течение 3 ч. Затем смесь перемешивали при

температуре окружающей среды в течение 20 ч. Добавляли уксусную кислоту

(2,1 экв.) и смесь разделяли между водой (5 мл) и дихлорметаном (50 мл). Слои

10 разделяли в фазовом сепараторе и органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (0,160 г, 102%).

HRMS: расщ. для (C₂₁H₁₇DF₆N₂O₅S +H)⁺ 526,0982; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 526,0964.

¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 2,27 (s, 3H), 3,12 – 3,15 (m, 3H), 5,06 – 5,2 (m, 2H), 7,66 –

15 7,76 (m, 5H), 7,94 – 7,98 (m, 1H), 8,02 – 8,06 (m, 1H).

Разделение (1*R*)- и (1*S*)-энантиомеров

Рацемат (0,14 г) разделяли на энантиомеры с помощью системы для препаративной

20 SFC, оснащенной колонкой YMC SA (IA), 250x20, 35% изопропиловый спирт 100 в CO₂ (120 бар), расход: 70 мл/мин.; объем вводимой пробы составлял 5,0 мл 14 мг/мл раствора этанола/дихлорметана 1/1.

Изомер 1 (пик 1): 0,065 г, 99,4% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка YMC SA (IA), 150x3 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 40% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C).

25 HRMS: расщ. для (C₂₁H₁₇DF₆N₂O₅S +H)⁺ 526,0982; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 526,0989. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD, смесь ротамеров 6:1, указаны данные только для основного ротамера) δ 2,26 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 5,06 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,66 – 7,69 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,02 (s, 1H).

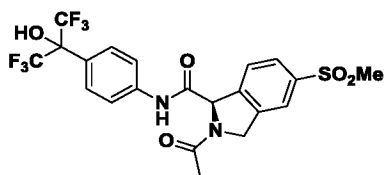
Изомер 2 (пик 2): 0,073 г, 96,6% э. и. согласно аналитической хиральной SFC

30 (аналитические условия: колонка YMC SA (IA), 150x3 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 40% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C).

HRMS: расщ. для $(C_{21}H_{17}DF_6N_2O_5S + H)^+$ 526,0982; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 526,0978.

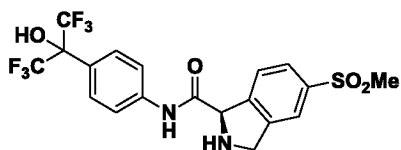
1H ЯМР (500 МГц, MeOD, смесь ротамеров 6:1, указаны данные только для основного ротамера) δ 2,26 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 5,07 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 7,66 – 7,69 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,02 (s, 1H).

Пример 451. (1R)-2-Ацетил-N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид



10

Стадия 1. (1R)-N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид



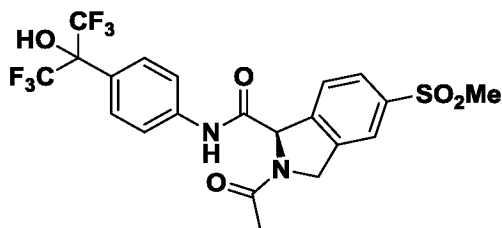
15

(R)-Трет-бутил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-2-карбоксилат (132 г, 226,6 ммоль) суспендировали в изопропилацетате (500 мл). Добавляли хлорид водорода в изопропиловом спирте (500 мл, 2500,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16½ ч. и затем переносили в колбу для выпаривания. Растворители удаляли при пониженном давлении при температуре бани, составляющей 30°C, и остаток выпаривали вместе с EtOAc (2x500 мл), EtOAc/Hept (1:1, 800 мл) и гептаном (2x400 мл) и затем высушивали в вакууме в течение 20 ч. Хлористоводородную соль (R)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (125 г, 106%) получали в виде твердого вещества и применяли без дополнительной очистки на следующей стадии.

25

LC/MS: масса/заряд= 483 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 3,23 (s, 3H), 4,72 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,06 b(s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,75 (bs, 1H), 10,96 (bs, 1H) 11,93 (s, 1H).

Стадия 2. (1*R*)-2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



Гидрохлорид (1*R*)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-

5 (метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (125 г, 216,82 ммоль) растворяли в этилацетате (1250 мл). Добавляли уксусную кислоту (24,82 мл, 433,64 ммоль) и пиридин (73,8 мл, 867,29 ммоль). ТЗР в этилацетате (50% в EtOAc, 258 мл, 433,64 ммоль) медленно добавляли в течение 10 мин. и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин.

10 Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (500 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (1 М, 2x750 мл), водным NaHCO₃ (4%, 2x750 мл) и водой (500 мл). Органический слой выпаривали и полученную сероватую пену измельчали и высушивали в вакууме в течение ночи. Неочищенное твердое вещество (123 г) растворяли в EtOAc (300 мл) и материал фильтровали через пробку
15 из силикагеля (450 г) и элюировали с помощью EtOAc (1000 мл). Фильтрат выпаривали и неочищенный остаток растворяли в EtOAc (600 мл) и охлаждали до 10°C. Медленно добавляли *n*-гептан (275 мл). Затравочные кристаллы добавляли после добавления половины количества гептана. После добавления температуру смеси повышали до 55°C в течение 50 мин. Затем повторяли циклическое изменение
20 температуры от 10 до 55°C еще два раза.

Осадок отфильтровывали с применением стеклянного фильтра P3 и твердое вещество промывали EtOAc/гептаном (1:1, 400 мл) и гептаном (200 мл) и затем высушивали в воронке в течение 30 мин. перед высушиванием в вакуумной печи при 30°C в течение 2 ч. (1*R*)-2-Ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (62,6 г, 51,5%) получали в виде твердого вещества (т. пл. = 228°C).

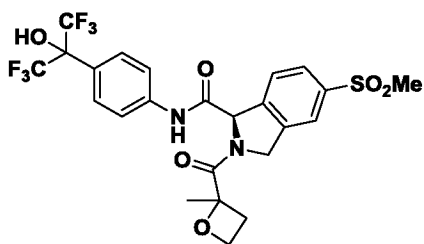
Аналитическая хиральная SFC: 99,9% э. и. (аналитические условия: 1 мг соединения/мл в ACN; колонка CelluCoat, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин, 25% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C, 240 нм). [α]_D⁵⁸⁹ +108° (с=1,0, CH₃CN, 20°C).

HRMS: расщ. для $(C_{21}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$ 525,0919; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 525,0917. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 4*:1) δ 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,22, 3,23* (s, 3H), 4,79 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,98 – 5,11* (m, 2H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,6 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,92 (m, 1H), 8,00*, 8,03 (s, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,92 (s, 1H).

Выпаривали маточный раствор и растворяли твердое вещество в этилацетате (200 мл) и медленно добавляли гептан (90 мл). После добавления примерно половины количества гептана добавляли затравочные кристаллы и смесь нагревали до 55°C в течение 64 ч. Твердое вещество отфильтровывали и промывали EtOAc/Hept (1:1, 120 мл) и гептаном (2x120 мл), высушивали в воронке в течение 15 мин. и затем в вакууме при 40°C в течение 72 ч. Таким образом получали вторую партию (1*R*)-2-ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (30,0 г, 24,7%) в виде твердого вещества. 98,3% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: 1 мг соединения/мл в ACN; колонка CelluCoat, 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% IPA 100 в CO₂, 120 бар, 40°C, 240 нм). $[\alpha]_D^{589} +103^\circ$ (c=1,0, ACN).

Затравочные кристаллы получали из 440 мг неочищенного (1*R*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид, полученного, как описано выше, путем кристаллизации из EtOAc и гептана и оставляли смесь перемешиваться в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали с получением бесцветного твердого вещества (377 мг, 85%) и промывали EtOAc/гептаном (1:4, 1,3 мл) и гептаном (1 мл).

Пример 452. (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



(R)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид, HCl (620 мг, 1,19 ммоль) суспендировали в DCM (10 мл) и добавляли 2-метилоксетан-2-карбоновую кислоту (278 мг, 2,39 ммоль) и пиридин (0,242 мл, 2,99 ммоль) с последующим добавлением
 5 ТЗР (1,423 мл, 2,39 ммоль, 50% в EtOAc). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. LCMS указала на полное превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 0,5 М HCl. Слои разделяли с применением фазового сепаратора и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (690 мг) очищали на системе для препаративной SFC, оснащенной колонкой
 10 YMC SA (IA), 250x20, 5 мкм, 18% IPA в CO₂ (160 бар), расход: 70 мл/мин; объем вводимой пробы составлял 0,30 мл 138 мг/мл раствора этанола.

Изомер 1 (пик 1): 160 мг, 23% выход; 99,9% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка YMC SA (IA), 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} +92^\circ$ (c=0,6, CH₃CN).

15 HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 581,1182.

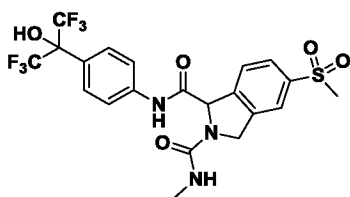
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 1:1 соотношение ротамеров) δ 1,51 (s, 1,5H), 1,63 (s, 1,5H), 2,51 - 2,7 (m, 1H), 2,77 - 2,88 (m, 0,5H), 2,87 - 2,97 (m, 0,5H), 3,17 (s, 1,5H), 3,20 (s, 1,5H), 4,34 - 4,56 (m, 2H), 4,89 (d, 0,5H), 4,99 (d, 1H), 5,24 (d, 0,5H), 5,85 (s, 0,5H),
 20 6,49 (s, 0,5H), 7,63 (dd, 2H), 7,69 - 7,78 (m, 2,5H), 7,81 (d, 0,5H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 8,66 (s, 1H), 10,80 (s, 0,5H), 10,86 (s, 0,5H).

Изомер 2 (пик 2): 172 мг, 25% выход; 98,5% э. и. согласно аналитической хиральной SFC (аналитические условия: колонка YMC SA (IA), 150x4,6 мм, 3 мкм, 3,5 мл/мин., 25% IPA в CO₂, 120 бар, 40°C). $[\alpha]_D^{589} +94^\circ$ (c=0,6, CH₃CN).

25 HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 581,1159.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 1:1 соотношение ротамеров) δ 1,61 (s, 1,5H), 1,64 (s, 1,5H), 2,51 - 2,64 (m, 1H), 2,81 - 2,88 (m, 0,5H), 2,97 - 3,03 (m, 0,5H), 3,19 (s, 1,5H), 3,2 (s, 1,5H), 4,04 - 4,12 (m, 0,5H), 4,25 - 4,31 (m, 0,5H), 4,33 - 4,4 (m, 0,5H), 4,46 - 4,52 (m,
 30 0,5H), 4,87 (d, 0,5H), 4,96 (s, 0,5H), 5,02 (d, 0,5H), 5,33 (d, 0,5H), 5,84 (s, 0,5H), 5,95 (s, 0,5H), 7,61 (dd, 2H), 7,73 (dd, 2,5H),

Пример 453. N¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-N²-метил-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид



Метилизоцианат (21,99 мг, 0,39 ммоль) добавляли к смеси N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(метилсульфонил)изоиндолин-1-

5 карбоксиамида, HCl (100 мг, 0,19 ммоль) и триэтиламина (0,081 мл, 0,58 ммоль) в DCM (1 мл)/THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщенным солевым раствором. Слои разделяли и органический слой высушивали с применением картриджа фазового сепаратора. Растворитель удаляли
10 *in vacuo* и остаток растирали в порошок с DCM. Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали с помощью DCM перед высушиванием в вакууме. Указанное в заголовке соединение (84 мг, 81%) получали в виде бесцветного твердого вещества.

HRMS: расщ. для $(C_{21}H_{19}F_6N_3O_5S + H)^+$ 540,1028; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$)
15 540,1050.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO d_6) δ 2,64 (d, 3H), 3,22 (s, 3H), 4,75 (d, 1H), 4,82 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,59 (q, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,88 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,60 (s, 1H).

20 Примеры 454-456

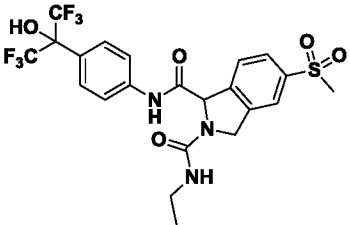
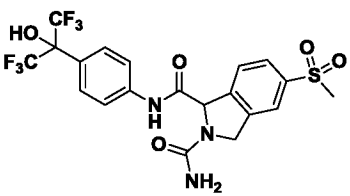
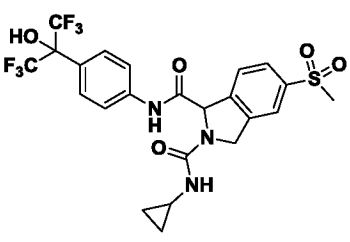
Примеры 454-456 (таблица 4С) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах.

Пример 454. N^2 -Этил- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид

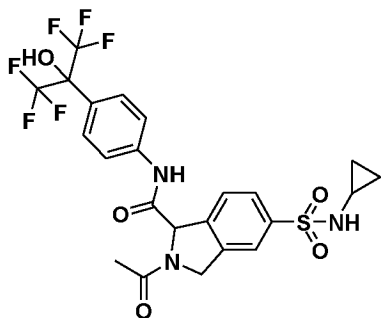
25 **Пример 455.** N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид

Пример 456. N^2 -Циклопропил- N^1 -[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид

30 Таблица 4С

№ примера	Структура	ЯМР + MS
454		<p>HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 554,1184; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 554,1165.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO d_6) δ 1,06 (t, 3H), 3,05 – 3,17 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 4,75 (d, 1H), 4,82 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).</p>
455		<p>HRMS: расщ. для $(C_{20}H_{17}F_6N_3O_5S + H)^+$ 526,0871; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 526,0860.</p> <p>1H ЯМР (500 МГц, DMSO d_6) δ 3,22 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,84 (dd, 1H), 5,64 (d, 1H), 6,23 (s, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,59 (s, 1H).</p>
456		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 566,1184; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 566,1182.</p> <p>1H ЯМР (600 МГц, DMSO d_6) δ 0,39 – 0,52 (m, 2H), 0,54 – 0,63 (m, 2H), 2,55 – 2,58 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,79 (dd, 1H), 5,66 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).</p>

Пример 500. 2-Ацетил-5-(циклопропилсульфамойл)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

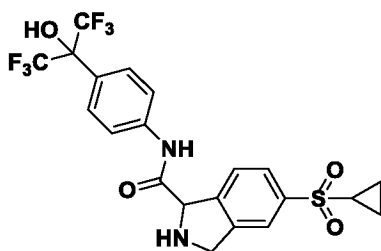


DIPEA (0,162 мл, 0,92 ммоль) добавляли к 2-ацетил-5-(циклопропилсульфамойл)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоновой кислоте (100 мг, 0,31 ммоль), 2-(4-аминофенил)-1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-олу (88 мг, 0,34 ммоль) и HATU (129 мг, 0,34 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением темного твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 2-ацетил-5-(циклопропилсульфамойл)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (40,0 мг, 22,94%) в виде бесцветного твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=566 [M+H]⁺.

HRMS: расч. для (C₂₃H₂₁F₆N₃O₅S +H)⁺ 566,1184; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 566,1185.

¹H ЯМР (400MHz, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 4,5*:1) δ 0,36 – 0,54 (m, 4H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 2,08 – 2,10 (m, 1H), 4,76 – 4,93, 5,00 – 5,09* (m, 2H), 5,71*, 5,91 (s, 1H), 7,61 – 7,70 (m, 3H), 7,71 – 7,82 (m, 3H), 7,84 – 7,92 (m, 1H), 8,00, 8,02* (d, 1H), 8,67*, 8,69 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

Пример 600. 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



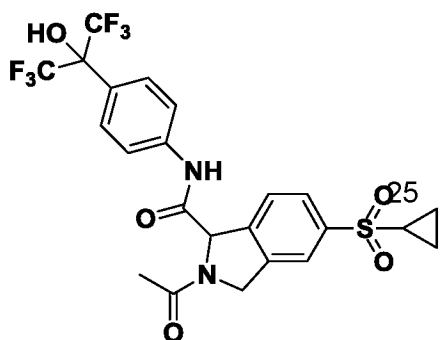
HCl (газ) барботировали через раствор *трет*-бутил-5-(циклопропилсульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (1,3 г, 2,14 ммоль) в DCM (20 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

- 5 Реакционную смесь подщелачивали насыщенным Na₂CO₃. Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (3x25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-30% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с
- 10 получением 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (0,750 г, 69,1%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

HRMS: расщ. для (C₂₁H₁₈F₆N₂O₄S + H)⁺ 509,0970; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 509,0957.

- 15 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,98 – 1,2 (m, 4H), 2,76 – 2,95 (m, 1H), 3,87 – 4,11 (m, 1H), 4,24 – 4,53 (m, 2H), 5,10 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,7 – 7,76 (m, 1H), 7,77 – 7,88 (m, 4H), 8,65 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

- Пример 601.** 2-Ацетил-5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид
- 20



5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-

ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (50 мг, 0,10 ммоль) добавляли к AcOH (6,2 мкл, 0,11 ммоль), HATU (41,1 мг, 0,11 ммоль) и DIPEA (0,052 мл, 0,30 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере

- азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение
- 30 1 часа.

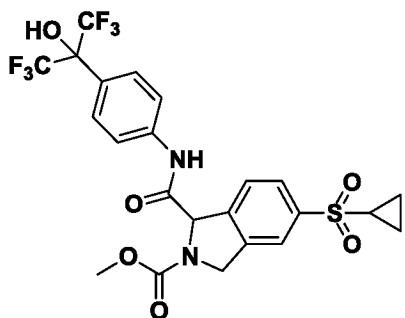
Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-

70% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=551 [M+H]⁺.

HRMS: расч. для (C₂₃H₂₀F₆N₂O₅S +H)⁺ 551,1075; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 551,1071.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 4,5*:1) 0,97 – 1,27 (m, 4H), 1,98, 2,14* (s, 3H), 2,68 – 2,91 (m, 1H), 4,73 – 5,11 (m, 2H), 5,72*, 5,92 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,84 – 7,92 (m, 1H), 7,94 – 8,03 (m, 1H), 8,66, 8,68 (s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

- 10 **Пример 602.** Метил-5-(циклопропилсульфонил)-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат



- 15 Метилхлорформиат (22,30 мг, 0,24 ммоль) по каплям добавляли к 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамиду (60 мг, 0,12 ммоль) в DCM (5 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.
- 20 Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x25 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 10-80% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 59,8%) в виде твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=567 [M+H]⁺.
- 25 HRMS: расч. для (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺ 567,1024; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 567,1041.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, смесь ротамеров 1,3*:1) δ 0,98 – 1,21 (m, 4H), 2,81 – 2,91 (m, 1H), 3,64, 3,71* (s, 3H), 4,79 – 4,91 (m, 2H), 5,68*, 5,70 (s, 1H), 7,61 – 7,68 (m, 2H), 7,69 – 7,78 (m, 3H), 7,84 – 7,9 (m, 1H), 7,96 – 8,02 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,79*, 10,81 (s, 1H).

5

Примеры 603-609

Примеры 603-609 (таблица 6) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах. Пример 610 получали с применением процедуры, аналогичной описанным для примеров 314 или 453.

10 **Пример 603.** 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 604. 5-(Циклопропилсульфонил)-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

15 **Пример 605.** 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 606. 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-

20 карбоксамид

Пример 607. 2-[(1-Цианоциклопропил)карбонил]-5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

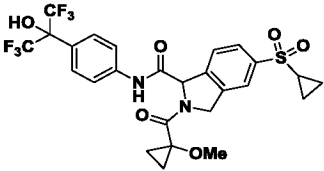
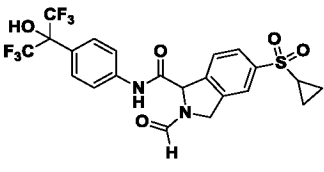
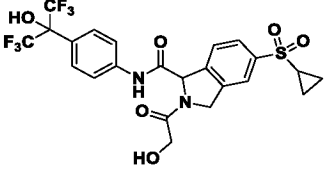
Пример 608. 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-


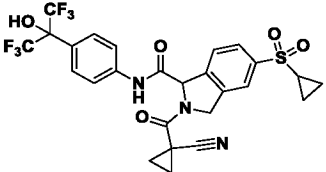
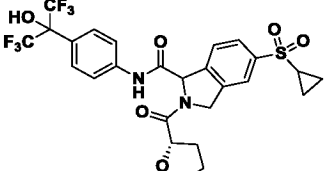
25 гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 609. 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

30 **Пример 610.** 5-(Циклопропилсульфонил)-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*²-метил-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид

Таблица 6

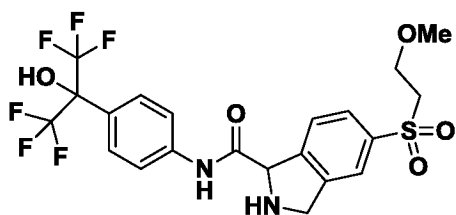
№ примера	Структура	ЯМР + MS
603		<p>HRMS: расщ. для $(C_{26}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 607,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 607,1351.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 2,3*:1) δ 0,84 – 1,21 (m, 8H), 2,80 – 2,90 (m, 1H), 3,19, 3,36* (s, 3H), 4,85 – 5,04, 5,19 – 5,31* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,60 – 7,69 (m, 2H), 7,70 – 7,84 (m, 3H), 7,86 – 7,91 (m, 1H), 8,00 – 8,06 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,83, 10,90* (s, 1H).</p>
604		<p>HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$ 537,0919; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 537,0928.</p> <p>1H ЯМР (400 МГц DMSO-d_6, смесь ротамеров 1,8*:1) δ 0,98 – 1,32 (m, 4H), 2,86 (s, 1H), 4,74 – 4,94, 5,04 – 5,19* (m, 2H), 5,78*, 5,99 (s, 1H), 7,61 – 7,69 (m, 2H), 7,71 – 7,93 (m, 4H), 7,98 – 8,06 (m, 1H), 8,40, 8,49* (s, 1H), 8,66*, 8,67 (s, 1H), 10,77*, 10,87 (s, 1H).</p>
605		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{20}F_6N_2O_6S + H)^+$ 567,1024; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 567,1004.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,98 – 1,21 (m, 4H), 2,81 – 2,93 (m, 1H), 3,87 – 4,34 (m, 2H), 4,81 – 5,25 (m, 3H), 5,80*, 6,01 (s, 1H), 7,58 – 7,84 (m, 5H), 7,89 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 8,67*, 8,69 (s, 1H), 10,77*, 10,95 (s, 1H).</p>

606		<p>HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{22}F_6N_2O_6S + H)^+$ 581,1181; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 581,1175.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,97 – 1,29 (m, 5H), 2,80 – 2,92 (m, 1H), 3,27, 3,36* (s, 3H), 3,93 – 4,13, 4,16 – 4,34* (m, 2H), 4,81 – 5,07 (m, 2H), 5,80*, 5,99 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,7 – 7,81 (m, 3H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,97 – 8,03 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78*, 10,88 (s, 1H).</p>
607		<p>HRMS: расщ. для $(C_{26}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 602,1184; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 602,1210.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь ротамеров 6*:1) δ 0,98 – 1,17 (m, 4H), 1,52 – 1,65 (m, 2H), 1,65 – 1,78 (m, 2H), 2,80 – 2,92 (m, 1H), 4,86 – 5,00, 5,32 – 5,43* (m, 2H), 5,85*, 6,44 (s, 1H), 7,60 – 7,69 (m, 2H), 7,69 – 7,81 (m, 3H), 7,86 – 7,99 (m, 1H), 8,00 – 8,14 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,89*, 11,22 (s, 1H).</p>
608		<p>HRMS: расщ. для $(C_{26}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 607,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 607,1342.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь 4 изомеров, указаны только 2 основных изомера) δ 0,97 – 1,27 (m, 4H), 1,72 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 2,27 (m, 2H), 2,80 – 2,91 (m, 1H), 3,75 – 3,91 (m, 2H), 4,69 – 4,78 (m, 1H), 5,00 – 5,24 (m, 2H), 5,77*, 5,79 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 7,84 – 7,91 (m, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 1H), 8,67 (s,</p>

		1H), 10,78*, 10,80 (s, 1H).
609		<p>HRMS: рассч. для $(C_{26}H_{24}F_6N_2O_6S + H)^+$ 607,1337; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 607,1320.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, смесь 4 изомеров, указаны только 2 основных изомера) δ 1,00 – 1,16 (m, 4H), 1,81 – 1,93 (m, 2H), 2,00 – 2,27 (m, 2H), 2,79 – 2,9 (m, 1H), 3,73 – 3,92 (m, 2H), 4,68 – 4,79 (m, 1H), 5,00 – 5,13 (m, 1H), 5,13 – 5,24 (m, 1H), 5,77*, 5,78 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,68 – 7,77 (m, 3H), 7,84 – 7,90 (m, 1H), 7,95 – 8,01 (m, 1H), 8,63 – 8,72 (m, 1H), 10,78*, 10,80 (s, 1H).</p>
610		<p>HRMS: рассч. для $(C_{23}H_{21}F_6N_3O_5S + H)^+$ 566,1184; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 566,1199.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,98 – 1,08 (m, 2H), 2,65 (d, 3H), 2,81-2,94 (m, 1H), 4,75 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,60 (q, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,63 (s, 1H).</p>

Пример 700. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

5



HCl (газ) (0,171 мл, 5,63 ммоль) пропускали через раствор *трет*-бутил-1-((4-

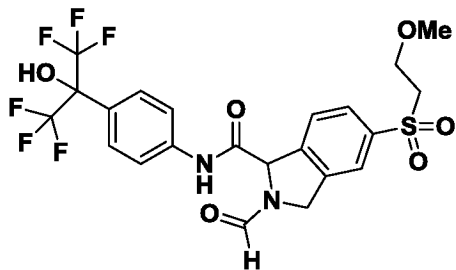
(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилата (3,53 г, 5,63 ммоль) в DCM (35 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь подщелачивали насыщенным NaHCO_3 . Реакционную смесь экстрагировали с помощью DCM (3x50 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-50% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (2,110 г, 71,1%) в виде твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS: расчч. для $(\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H})^+$ 527,1075; найденное значение (ESI $[\text{M}+\text{H}]^+$) 527,1071.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,10 (s, 3H), 3,51 – 3,65 (m, 4H), 4,38 (s, 2H), 5,08 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,74 – 7,89 (m, 4H), 8,63 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

15

Пример 701. 2-Формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксаимид



DIPEA (0,080 мл, 0,46 ммоль) добавляли к *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндол-1-карбоксаиму (80 мг, 0,15 ммоль), муравьиной кислоте (13,99 мг, 0,30 ммоль) и NATU (63,6 мг, 0,17 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (15 мл), экстрагировали с помощью DCM (3x20 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-50% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке

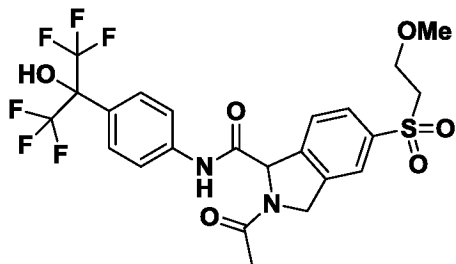
25

соединения (67,0 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=555 [M+H]⁺.

HRMS: расщ. для (C₂₂H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺ 555,1024; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 555,117.

- 5 ¹H ЯМР (300MHz, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,7*:1) δ 3,11 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 4,72 – 4,94, 5,03 – 5,21* (m, 2H), 5,78*, 6,00 (s, 1H), 7,59 – 7,94 (m, 6H), 8,02 (s, 1H), 8,40, 8,50* (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,79*, 10,89 (s, 1H).

- 10 **Пример 702.** 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

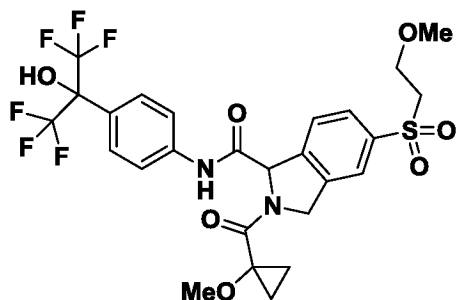


- 15 Согласно процедуре из примера 701, но с применением уксусной кислоты вместо муравьиной кислоты после выделения продукта реакции получали коричневое масло. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-30% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 6,67%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=569 [M+H]⁺.

- 20 HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 569,1181; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 569,1197.

¹H ЯМР (300MHz, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 4,2*:1) δ 1,98, 2,14* (s, 3H), 3,06 – 3,11 (m, 3H), 3,60 (s, 4H), 4,72 – 5,08 (m, 2H), 5,72*, 5,95 (s, 1H), 7,57 – 7,80 (m, 5H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 7,93 – 8,00 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,73*, 11,01 (s, 1H).

- 25 **Пример 703.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



Согласно процедуре из примера 701, но с применением 1-метоксициклопропанкарбоновой кислоты вместо муравьиной кислоты получали бесцветное твердое вещество в виде неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 0-70% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(1-метоксициклопропанкарбонил)-5-((2-метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (50,8 мг, 86%) в виде бесцветного твердого вещества.

10 HRMS: расч. для $(C_{26}H_{26}F_6N_2O_7S + H)^+$ 625,1443; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 625,1461.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 2,2*:1) δ 0,83 – 1,27 (m, 4H), 3,11, 3,12* (s, 3H), 3,19, 3,36* (s, 3H), 3,55 – 3,66 (m, 4H), 4,86 – 5,04, 5,18 – 5,31* (m, 2H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,60 – 7,68 (m, 2H), 7,7 – 7,82 (m, 3H), 7,84 – 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,05 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,82, 10,90* (s, 1H).

Примеры 704-706 (таблица 7) получали с применением процедур, аналогичных описанным в предыдущих примерах. Пример 707 получали с применением процедуры, аналогичной описанным для примеров 314 или 453.

20 **Пример 704.** Метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

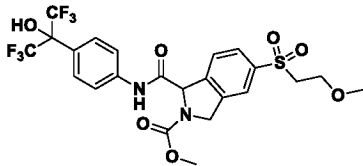
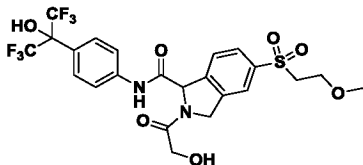
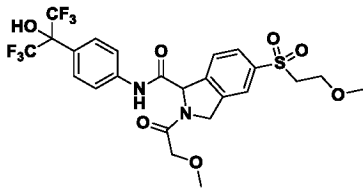
Пример 705. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

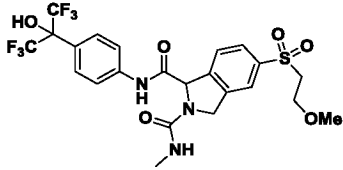
Пример 706. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

Пример 707. *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-

метоксиэтил)сульфонил]-*N*²-метил-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксимид

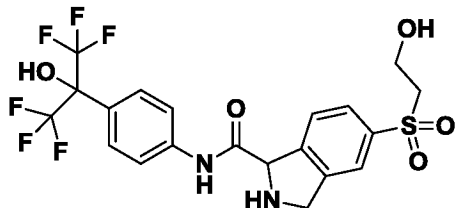
Таблица 7

№ примера	Структура	ЯМР + MS
704		<p>HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₇S +H)⁺ 585,1130; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 585,1130.</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, смесь ротамеров 1,4*:1) δ 3,09 (s, 3H), 3,56 – 3,73 (m, 7H), 4,80 – 4,91 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,56 – 7,77 (m, 5H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,1 Гц, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 6,1 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,77, 10,79* (s, 1H).</p>
705		<p>HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₇S +H)⁺ 585,1130; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 585,1145.</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 3,09 (s, 3H), 3,57 – 3,64 (m, 4H), 3,86 – 4,33 (m, 2H), 4,80 – 5,10 (m, 3H), 5,79*, 6,00 (s, 1H), 7,59 – 7,66 (m, 2H), 7,68 – 7,80 (m, 3H), 7,83 – 7,91 (m, 1H), 7,93 – 8,02 (s, 1H), 8,66*, 8,68 (s, 1H), 10,75*, 10,92 (s, 1H).</p>
706		<p>HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₄F₆N₂O₇S +H)⁺ 599,1287; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 599,1309.</p> <p>¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 3,09 (s, 3H), 3,26, 3,36* (s, 3H), 3,61 (s, 4H), 3,93 – 4,12, 4,17 – 4,32* (m, 2H), 4,78 – 5,16 (m, 2H), 5,79*, 5,99 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 7,68 – 7,81 (m, 3H), 7,87 (d, <i>J</i> = 8. 1 Гц, 1H), 7,95</p>

		- 8,01 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,79* 10,89 (s, 1H).
707		<p>HRMS: расщ. для $(C_{23}H_{23}F_6N_3O_6S + H)^+$ 584,1290; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 584,1282.</p> <p>1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 2,65 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,63 (s, 4H), 4,75 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).</p>

Пример 800. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

5



Диэтиламин (59,7 мг, 0,82 ммоль) добавляли к (9*H*-флуорен-9-ил)метил-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)-5-((2-гидроксиэтил)сульфонил)изоиндолин-2-карбоксилату (60 мг, 0,08 ммоль) в DCM (3 мл) при 25°C в течение периода, составляющего 10 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 50-70% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-

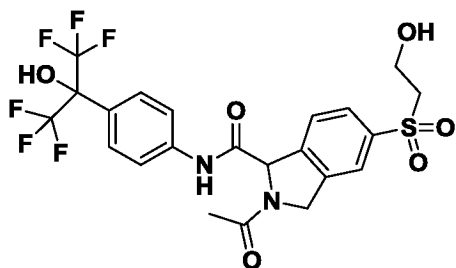
15 (4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-гидроксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (25,0 мг, 59,7%) в виде белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд=513 $[M+H]^+$.

HRMS: расщ. для $(C_{20}H_{18}F_6N_2O_5S + H)^+$ 513,0919; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 513,0927.

20 1H ЯМР (400MHz, $DMSO-d_6$, смесь ротамеров 4,5*:1, указан только основной изомер) δ

3,43 (t, 2H), 3,67 (q, 2H), 3,94 (br.s, 1H), 4,33 – 4,46 (m, 2H), 4,86 (t, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,57 – 7,65 (m, 2H), 7,68 – 7,74 (m, 1H), 7,76 – 7,87 (m, 4H), 8,64 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Пример 801. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-
5 [(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

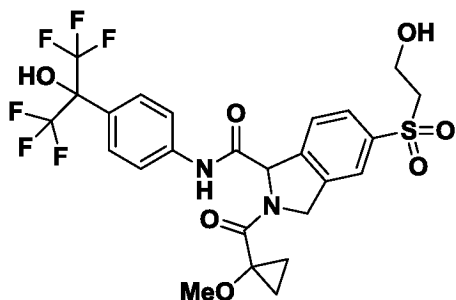


Трехбромистый бор (485 мг, 1,93 ммоль) по каплям добавляли к 2-ацетил-*N*-(4-
10 (1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-
метоксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (220 мг, 0,39 ммоль) в DCM
(20 мл), охлажденному до -40°C в течение периода, составляющего 30 минут, в
атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 часа.
Реакционную смесь гасили насыщенным NaHCO₃ (25 мл), экстрагировали с
помощью DCM (3×25 мл). Осадок собирали путем фильтрации, промывали с
15 помощью DCM (20 мл) и высушивали в вакууме с получением 2-ацетил-*N*-(4-
(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-
гидроксиэтил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (42,0 мг, 17,95%) в виде
белого твердого вещества. LC/MS: масса/заряд = 555 [M+H]⁺.

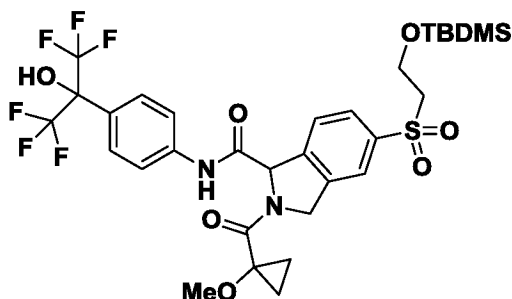
HRMS: расщ. для (C₂₂H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺ 555,1024; найденное значение (ESI [M+H]⁺)
20 555,1019.

¹H ЯМР (300MHz, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 4,4*:1) δ 1,98, 2,14* (s, 3H), 3,45 (t,
2H), 3,67 (q, 2H), 4,78 – 4,91, 5,00 – 5,07* (m, 3H), 5,74*, 5,92 (s, 1H), 7,58 – 7,78 (m,
5H) 7,83 – 7,89 (m, 1H), 7,93 – 8,00 (m, 1H), 8,64*, 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,94 (s, 1H).

Пример 802. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-
гидроксиэтил)сульфонил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-
25 изоиндол-1-карбоксамид



Стадия 1. 5-((2-((Трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(1-метоксициклопропанкарбонил)изоиндолин-1-карбоксамид

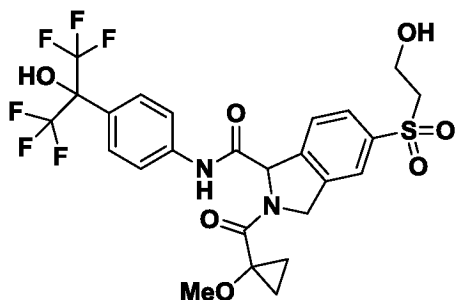


5

DIPEA (0,084 мл, 0,48 ммоль) добавляли к 5-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-N-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамиду (100 мг, 0,16 ммоль), 1-метоксициклопропанкарбоновой кислоте (37,1 мг, 0,32 ммоль) и НАТУ (66,7 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 104%) в виде бесцветной сухой пленки.

15 LC/MS: масса/заряд=725 [M+H]⁺.

Стадия 2. N-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-карбоксамид

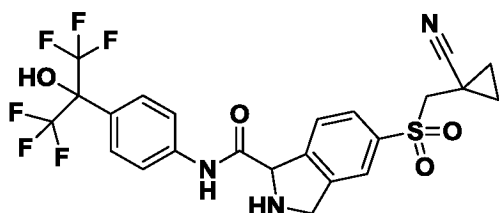


Тригидрофторид триэтиламина (0,270 мл, 1,66 ммоль) добавляли к 5-((2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)этил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(1-метоксициклопропанкарбонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (120 мг, 0,17 ммоль) в THF (6 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD) с применением смесей с уменьшением полярности, состоящих из воды (содержащей 0,1% TFA) и MeCN, в качестве элюентов. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (32,0 мг, 31,7%) в виде бесцветного твердого вещества.

HRMS: расщ. для $(C_{25}H_{24}F_6N_2O_7S + H)^+$ 611,1287; найденное значение (ESI $[M+H]^+$) 611,1304.

1H ЯМР (400MHz, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 2,2*:1) δ 0,87 – 1,22 (m, 4H), 3,20, 3,36* (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 4,85 – 5,31 (m, 3H), 5,90*, 6,22 (s, 1H), 7,61 – 7,68 (m, 2H), 7,71 – 7,82 (m, 3H), 7,86 – 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,04 (m, 1H), 8,66, 8,68* (s, 1H), 10,82, 10,89* (s, 1H).

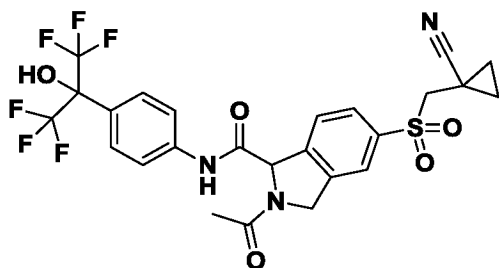
Пример 900. 5-{[(1-Цианоциклопропил)метил]сульфонил}-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



Диэтиламин (1,5 мл, 0,19 ммоль) добавляли к (9*H*-флуорен-9-ил)метил-5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату (150 мг, 0,19 ммоль) в DCM (15 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали

при к. т. в течение 14 часов. 5-(((1-Цианоциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (100 мг, 94%) выявляли с помощью LCMS. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-
 5 flash с градиентом элюирования 0-40% MeCN в воде. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (100 мг, 94%).
 LC/MS: масса/заряд=548 [M+H]⁺. HRMS: расщ. для (C₂₃H₁₉F₆N₃O₄S +H)⁺ 548,1087; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 548,1098. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,99 –
 10 1,13 (m, 2H), 1,27 – 1,31 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 7,60 – 7,89 (m, 7H), 8,64 (s, 1H), 10,34 (s, 1H).

Пример 901. 2-Ацетил-5-{{{(1-цианоциклопропил)метил}сульфонил}-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
 15 карбоксамид

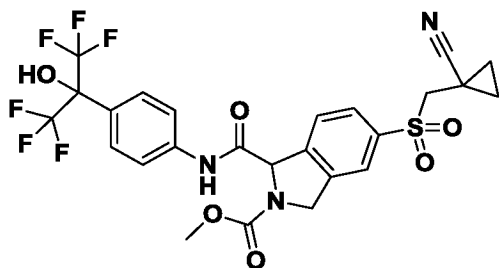


Ac₂O (0,138 мл, 1,46 ммоль) добавляли к 5-(((1-
 20 цианоциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамиду (80 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением белого твердого вещества. Неочищенный продукт
 25 очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: Waters (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 10% В до 54% В за 7 мин.; 254/220 нм. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением 2-ацетил-5-(((1-

цианоциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (60,0 мг, 69,7%).

LC/MS: масса/заряд=590 [M+H]⁺. HRMS: расщ. для (C₂₅H₂₁F₆N₃O₅S +H)⁺ 590,1184; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 590,1185. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,00 – 1,04 (m, 2H), 1,29 – 1,33 (m, 2H), 2,00, 2,16* (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 4,85 – 5,07 (m, 2H), 5,75*, 5,96 (s, 1H), 7,62 – 8,04 (m, 7H), 8,66*, 8,68 (s, 1H), 10,71*, 10,93 (s, 1H).

Пример 902. Метил-5-{[(1-цианоциклопропил)метил)сульфонил}-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат

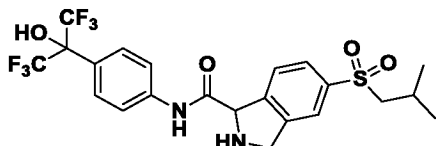


Метилхлорформиат (69,0 мг, 0,73 ммоль) по каплям добавляли к 5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамиду (80 мг, 0,15 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в течение периода, составляющего 10 минут, в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь обрабатывали водой (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1%FA), подвижная фаза В: ACN; расход: 25 мл/мин.; градиент: от 52% В до 52% В за 6 мин.; 254/220 нм; R_t: 5,50 мин. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением метил-5-(((1-цианоциклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилата (60,0 мг, 67,8%).

LC/MS: масса/заряд=606 [M+H]⁺. HRMS: расщ. для (C₂₅H₂₁F₆N₃O₆S +H)⁺ 606,1133; найденное значение (ESI [M+H]⁺) 606,1160. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь

рогамеров 1,5*:1) δ 1,00 – 1,01 (m, 2H), 1,26 – 1,30 (m, 2H), 3,61 – 3,76 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 5,67 – 5,74 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,72 – 7,76 (m, 3H), 7,90 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,78*, 10,80 (s, 1H).

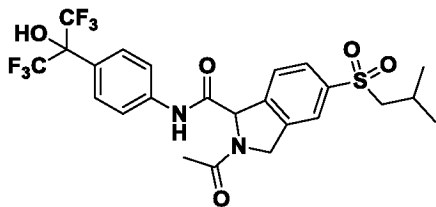
- 5 **Пример 1000.** *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



- 10 Трет-бутил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилат (130 мг, 0,21 ммоль) растворяли в изопропилацетате (1 мл). Добавляли 5 М хлорид водорода в IPA (1 мл, 5,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток выпаривали вместе с EtOAc/Непт (1:1, 20 мл). HCl-соль *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-
- 15 изоиндол-1-карбоксамид (100 мг, 92%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. Материал применяли без дополнительной очистки.

LC/MS: масса/заряд= 525 [M+H]⁺.

- 20 **Пример 1001.** 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



- 25 HCl-соль *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (60 мг, 0,11 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли триэтиламин (0,045 мл, 0,32 ммоль) и уксусную кислоту (7,35 мкл, 0,13 ммоль) с последующим добавлением ТЗР (50% раствор в EtOAc) (0,127 мл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали насыщенным водным NaHCO₃. Слои разделяли с применением картриджа фазового сепаратора и DCM удаляли *in vacuo*. Очищали образец для биологического скрининга. Прибор: SFC-MS.

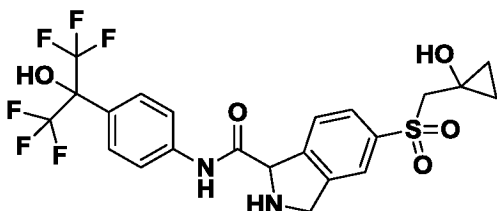
5 Хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM. Колонка: Waters Acquity UPC2 ВЕН 2-EP, 3,5 мкм, 3x100 мм. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (42,5 мг, 70,1%).

HRMS: расч. для (C₂₄H₂₄F₆N₂O₅S +H)⁺ 567,1388; найденное значение: (ESI [M+H]⁺)
10 567,1381.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 0,96 (d, 3H), 0,98 (d, 3H), 1,99 - 2,05 (m, 1H), 1,99, 2,14* (s, 3H), 3,20, 3,22* (d, 2H), 4,75 - 4,91, 5 - 5,09* (m, 2H), 5,72*, 5,92 (s, 1H), 7,6 - 7,79 (m, 5H), 7,87 (d, 1H), 7,97*, 8,00 (s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 10,71*, 10,94 (s, 1H).

15

Пример 1100. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

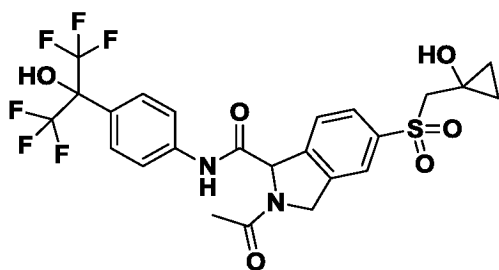


20 TFA (3 мл, 40 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-5-(((1-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату (60 мг, 0,08 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли
25 при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: Waters (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 10% В до 54% В за 7 мин.; 254/220 нм. Фракции, содержащие целевое
30 соединение, выпаривали досуха с получением *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(((1-

гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (TFA-соли) (40,0 мг, 61,5%).

LC/MS: масса/заряд= 539[M+H]⁺. HRMS: расч. для (C₂₂H₂₀F₆N₂O₅S +H)⁺ 539,1075; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 539,1069. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 0,51 – 0,61 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 4,76 (dd, *J*=25,2, 15,0Hz, 2H), 5,35 (brs, 1H), 5,74 (s, 1H), 7,69 – 7,79 (m, 4H), 7,82 – 7,88 (m, 1H), 7,92 – 7,98 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 11,28 (s, 1H).

Пример 1101. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[[[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

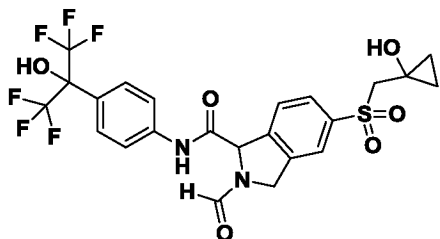


As₂O (15,17 мг, 0,15 ммоль) добавляли к *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(((1-гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (80 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: Waters (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 10% В до 54% В за 7 мин.; 254/220 нм. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением 2-ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(((1-гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (40,0 мг, 46,4%).

LC/MS: масса/заряд= 581[M+H]⁺. HRMS: расч. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 581,1181; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 581,1208. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 0,48-0,60 (m, 4H), 2,00, 2,16* (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 4,76 – 5,10 (m,

2H), 5,34, 5,35* (s, 1H), 5,73*, 5,93 (s, 1H), 7,62 – 7,77 (m, 5H), 7,85 – 7,91 (m, 1H), 7,95 – 8,00 (m, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,70*, 10,93 (s, 1H).

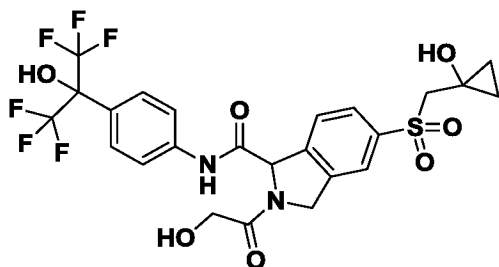
Пример 1102. 2-Формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[[[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



DIPEA (0,052 мл, 0,30 ммоль) добавляли к *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(((1-гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (80 мг, 0,15 ммоль), муравьиной кислоте (68,4 мг, 1,49 ммоль) и НАТУ (169 мг, 0,45 ммоль) в DCM (1 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19*150 мм; подвижная фаза А: Waters (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 10% В до 54% В за 7 мин.; 254/220 нм. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением 2-формил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(((1-гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (62,0 мг, 59,0%).

LC/MS: масса/заряд= 567 [M+H]⁺. HRMS: расщ. для (C₂₃H₂₀F₆N₂O₆S +H)⁺ 567,1024; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 567,1004. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 1,7*:1) δ 0,48 – 0,61 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 4,74 – 4,92, 5,02 – 5,18* (m, 2H), 5,34, 5,35* (s, 1H), 5,77*, 5,99 (s, 1H), 7,63 – 7,84 (m, 5H), 7,87 – 7,93 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,40, 8,49* (s, 1H), 8,65*, 8,67 (s, 1H), 10,76*, 10,86 (s, 1H).

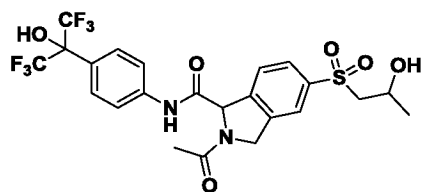
Пример 1103. *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-Гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-[[[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



DIPEA (0,058 мл, 0,33 ммоль) добавляли к *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-(((1-гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамиду (60 мг, 0,11 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоте (42,4 мг, 0,56 ммоль) и HATU (169 мг, 0,45 ммоль) в DCM (2 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали с помощью NH₄Cl (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением бесцветной сухой пленки. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Hex--HPLC, подвижная фаза В: EtOH--HPLC; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 30 В до 30 В за 16 мин.; 220/254 нм. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-2-(2-гидроксиацетил)-5-(((1-гидроксициклопропил)метил)сульфонил)изоиндолин-1-карбоксамид (18,00 мг, 27,1%).

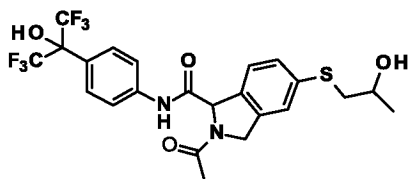
LC/MS: масса/заряд = 597 [M+H]⁺. HRMS: расщ. для (C₂₄H₂₂F₆N₂O₇S + H)⁺ 597,1130; найденное значение: (ESI [M+H]⁺) 597,1130. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, смесь ротамеров 5*:1) δ 0,49 – 0,59 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,85 – 4,31 (m, 2H), 4,83 – 5,21 (m, 3H), 5,35, 5,36* (s, 1H), 5,79*, 6,00 (s, 1H), 7,63 – 7,78 (m, 5H), 7,88 (d, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,94 – 8,01 (m, 1H), 8,67*, 8,68 (s, 1H), 10,76*, 10,93 (s, 1H).

Пример 1200. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксипропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



Стадия 1. 2-Ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-

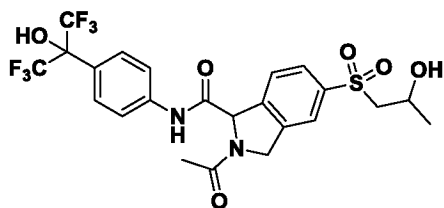
((2-гидроксипропил)тио)изоиндолин-1-карбоксамид



Раствор 2-ацетил-5-бром-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (83 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (1,5 мл) дегазировали перед добавлением Xantphos (9,14 мг, 0,02 ммоль), DIPEA (0,033 мл, 0,19 ммоль), Pd₂(dba)₃ (7,24 мг, 7,90 мкмоль) и 1-меркаптопропан-2-ола (102 мг, 1,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 40 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане. 2-Ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-гидроксипропил)тио)изоиндолин-1-карбоксамид (60,0 мг, 70,8%) получали в виде пены.

LC/MS: масса/заряд= 535 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,15 (d, 3H), 1,96, 2,12* (s, 3H), 2,87 - 2,96 (m, 1H), 2,98 - 3,04 (m, 1H), 3,72 - 3,8 (m, 1H), 4,63 - 4,97 (m, 3H), 5,56*, 5,74 (s, 1H), 7,24 - 7,44 (m, 3H), 7,59 - 7,66 (m, 2H), 7,69 - 7,76 (m, 2H), 8,62*, 8,65 (s, 1H), 10,55*, 10,78 (s, 1H).

Стадия 2. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксипропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



2-Ацетил-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-5-((2-гидроксипропил)тио)изоиндолин-1-карбоксамид (60 мг, 0,11 ммоль) растворяли в DCM (2 мл) и добавляли *m*CPBA (≥77%) (60,2 мг, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Все еще наблюдали сульфоксид при LCMS. Добавляли *m*CPBA (≥77%) (25,06 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью

EtOAc и промывали 1 М водн. NaOH. Слои разделяли и водный слой дважды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали с применением картриджа фазового сепаратора и удаляли растворитель *in vacuo*. Очищали образец для биологического скрининга. Прибор: SFC2-MS.

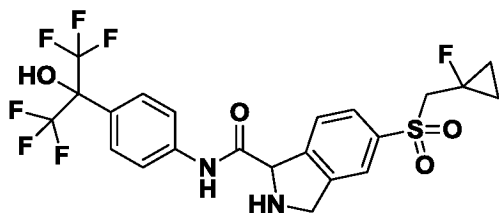
5 Хроматографические условия: MeOH/NH₃ 20 mM. Колонка: Phenomenex Luna Hilic, 5 мкм, 30x250 мм. 2-Ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксипропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид (28,4 мг, 44,7%).

HRMS: расч. для (C₂₃H₂₂F₆N₂O₆S +H)⁺ 569,1181; найденное значение: (ESI [M+H]⁺)
10 569,1178.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆, смесь ротамеров 4*:1) δ 1,09 - 1,15 (m, 3H), 1,99, 2,15* (s, 3H), 3,96 - 4,07 (m, 1H), 4,76 - 4,88, 4,99 - 5,08* (m, 2H), 4,90 (d, 1H), 5,72*, 5,92 (s, 1H), 7,59 - 7,78 (m, 5H), 7,86 (d, 1H), 7,95*, 7,98 (s, 1H), 8,67*, 8,70 (s, 1H), 10,70*, 10,94 (d, 1H).

15

Пример 1300. 5-{[(1-Фторциклопропил)метил]сульфонил}-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид



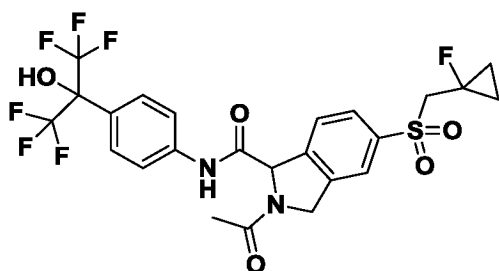
20 TFA (1 мл, 12,98 ммоль) добавляли к трет-бутил-5-(((1-фторциклопропил)метил)сульфонил)-1-((4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)карбамоил)изоиндолин-2-карбоксилату (200 мг, 0,31 ммоль) в DCM (5 мл), охлажденному до 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили
25 насыщенным NaHCO₃ (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×20 мл), органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением 5-(((1-фторциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид (100 мг, 59,3%) в виде масла.

HRMS: расщ. для $(C_{22}H_{19}F_7N_2O_4S + H)^+$ 541,1032; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 541,1049.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO d_6) δ 0,69 – 0,77 (m, 2H), 0,92 – 1,05 (m, 2H), 3,96 (d, 2H), 4,34 – 4,44 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,77 – 7,90 (m, 4H), 8,63 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

Пример 1301. 2-Ацетил-5-{{{(1-фторциклопропил)метил}сульфонил}-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид

10



Уксусный ангидрид (151 мг, 1,48 ммоль) по каплям добавляли к 5-(((1-фторциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамиду (80 мг, 0,15 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C в течение 10 минут в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили льдом/водой (5 мл), экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC; колонка: XBridge
 20 Prep C18 OBD, 19×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; расход: 20 мл/мин.; градиент: от 39% В до 47% В за 7 мин.; 254/220 нм; Rt: 6,33 мин. Фракции, содержащие целевое соединение, выпаривали досуха с получением 2-ацетил-5-(((1-фторциклопропил)метил)сульфонил)-*N*-(4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил)изоиндолин-1-карбоксамид
 25 (54 мг, 62%) в виде твердого вещества.

HRMS: расщ. для $(C_{24}H_{21}F_7N_2O_5S + H)^+$ 583,1138; найденное значение: (ESI $[M+H]^+$) 583,1135.

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 , смесь ротамеров 3,5*:1) δ 0,66 – 0,79 (m, 2H), 0,92 – 1,06 (m, 2H), 1,99, 2,14* (s, 3H), 4,00 (d, 2H), 4,78 – 4,90, 5,01 – 5,07* (m, 2H), 5,73*,

5,93 (s, 1H), 7,58 – 7,81 (m, 5H), 7,88 – 7,91 (m, 1H), 7,98 – 8,01 (m, 1H), 8,64*, 8,66 (s, 1H), 10,69*, 10,94 (s, 1H).

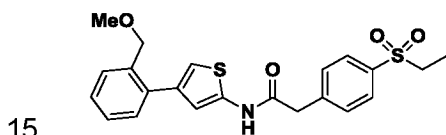
Биологические данные

- 5 Соединения в соответствии с формулой I являются модуляторами ROR γ , и их показатели активности определяли в одном из следующих анализов.

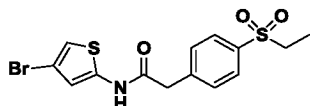
Анализ конкурентного связывания радиолиганда ROR γ (SPA)

- 10 Целью этого анализа является идентификация соединений, которые связываются с лигандсвязывающим доменом ROR γ , за счет конкуренции с тритированным 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-*N*-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамидом.

Получение тритированного 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-*N*-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамида.



Стадия 1. *N*-(4-Бромтиофен-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамид

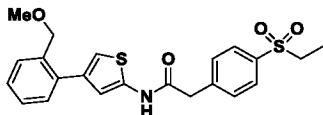


- Трифторацетатную соль 4-бромтиофен-2-амина (2,45 г, 8,42 ммоль, полученную посредством снятия защиты у трет-бутил-*N*-(4-бром-2-тиенил)карбамата с помощью
- 20 TFA в DCM) добавляли к 2-(4-(этилсульфонил)фенил)уксусной кислоте (2 г, 8,76 ммоль), EDC (2,016 г, 10,51 ммоль) и DMAP (3,21 г, 26,29 ммоль) в DCM (30 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (150 мл) и насыщенным солевым раствором
- 25 (125 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 10% - 60% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *N*-(4-бромтиофен-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамида (2,0 г, 61%) в виде
- 30 твердого вещества.

LC/MS: масса/заряд= 535 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,09, (t, 3H), 3,26 (q,

2H), 3,85 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,06, (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 11,64 (s, 1H).

Стадия 2. 2-(4-(Этилсульфонил)фенил)-N-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамид



5

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,42 мг, 0,01 ммоль) добавляли к *N*-(4-бромтиофен-2-ил)-2-(4-(этилсульфонил)фенил)ацетамиду (100 мг, 0,26 ммоль), (2-(метоксиметил)фенил)бороновой кислоте (85 мг, 0,52 ммоль) и K_2CO_3 (107 мг, 0,77 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,5 мл) при 25°C в атмосфере азота.

10 Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30x2 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали с получением желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на C18-flash с градиентом элюирования 5-50% MeCN в воде. Чистые

15 фракции выпаривали досуха с получением 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-*N*-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамида (81 мг, 73,2%) в виде твердого вещества.

HRMS: расч. для $(\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S} + \text{H})^+$ 430,1133; найденное значение: (ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$) 430,1147.

20 ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,29 (t, 3H), 3,11 (q, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,28-7,39 (m, 3H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,35 (s, 1H).

Стадия 3. Тритирование 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамида

25

2-(4-(Этилсульфонил)фенил)-*N*-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамид (2,3 мг, 5,35 мкмоль) и 1-йодпирролидин-2,5-дион (1,3 мг, 5,78 мкмоль) растворяли в DCM (0,2 мл) и добавляли TFA (0,02 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, затем концентрировали потоком азота. Остаток растворяли в EtOH

30 (0,4 мл), добавляли триэтиламин (20 мкл, 144,28 мкмоль) и раствор переносили во флакон для тритирования, содержащий Pd/C (3 мг, 2,82 мкмоль, 10% Pd). Флакон дегазировали посредством 3 циклов охлаждения-откачки-нагрева. Колбу

наполняли газом T₂ (290 ГБк). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Газ T₂ извлекали с помощью промывочного слоя и реакционную смесь концентрировали потоком азота. Добавляли MeOH (0,7 мл) и реакционную смесь концентрировали потоком азота. Эту процедуру повторяли 3 раза. Реакционную смесь фильтровали и растворяли в MeOH (общее количество 15 мл). После выпаривания неочищенный продукт растворяли в DMSO и очищали с помощью препаративной HPLC на колонке XBridge C18 (10 мкм, 250x19 мм) с применением градиента 5-95% ацетонитрила в буфере H₂O/ACN/HOAc 95/5/0,5 за 40 минут с расходом 15 мл/мин. Продукт выявляли с помощью UV при 244 нм. Выход: 1717 МБк.

Получение белков

ROR γ человека (лигандсвязывающий домен (ROR γ LBD) экспрессировали в *E. coli* (BL21DE3 Star) в виде слитого белка: N-6xHN-Avi-GST-TCS-hROR γ LBD (S258-K518), субклонированного в pET24a(+). LBD (258-518) подчеркнут в последовательности белка:

HNHNHNHNHNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGSPILGYWKIKGLVQPTRLLEYLEEK
 YEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSMAPRYIADKHNML
 GGCPKERAIEISMLEGAVLDIRYGVSR IAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLC
 HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAI PQIDKYL
 KSSKYIAWPLQGWQATFGGGDHPPKSDYDIPTTGS GSGSLVPRGSTPEAPYASLTE
IEHLVQSVCKSYRETCQLRLEDLLRQRSNIFSR EEVTGYQRKSMWEMWERCAHHL
TEAIQYVVEFAKRLSGFMELCQNDQIVLLKAGAMEVVLV RMCRAYNADNRTVFF
EGKYGGMELFRALGCSELISIFDFSHSLSALHFSEDEIALY TALVLINAHRPGLQEK
 RKVEQLQYNLELAFHHHLCKTHRQSILAKLPPKGKLRSLCSQHVERLQIFQHLHPI
VVQAAFPPLYKELFSTETESPVGLSK.

Бактерии выращивали в ТВ со средой для аутоиндукции (исходный 50x раствор ZYM-5052: 25% глицерина, 2,5% глюкозы, 10% лактозы), 3 mM MgOAc и 100 мкг/мл Кап А. Культуру инкубировали при 180 об./мин. при 37°C. При OD₆₀₀, равной 1,9, температуру понижали до 20°C и при OD₆₀₀ 7,9 собирали клетки. После центрифугирования бактериальный осадок ресуспендировали в ледяном буфере для лизиса (20 mM Tris, pH 8,0, 250 mM NaCl, 10% (об./об.) глицерина, 0,5% CHAPS (вес/об.), 20 mM имидазола, 1 mM TCEP, 1x ингибитор протеазы (Complete, Roche), 1 мкл бензоназы/100 мл буфера (E1014, Sigma)). Лизис проводили на льду при 30 кфунт/кв. дюйм с применением клеточного

дезинтегратора. Для удаления клеточного дебриса образец центрифугировали при 48000xg (20000 об./мин.) в течение 20 минут при 4°C.

Белок очищали в две стадии при комнатной температуре. На первой стадии аффинной очистки использовали 6xHN-метку, при этом лизат прогоняли через колонку HisTrap Crude, 5 мл (Amersham Pharmacia) с применением системы ÄKTA FPLC (Amersham Pharmacia). После промывки буфером А для аффинной очистки (20 mM Tris, pH 8,0, 250 mM NaCl, 10% (об./об.) глицерина, 0,5% CHAPS (вес/об.), 20 mM имидазола, 1 mM TCEP) белки элюировали ступенчатым градиентом (50-100-150-200-250-300-500 mM имидазола). Фракции объемом 0,5 мл собирали и анализировали с помощью SDS-PAGE (система Novex) и окрашивания кумасси. Фракции, содержащие белок с ожидаемой молекулярной массой (от стадии элюирования 50 mM имидазола), объединяли. Объединенные фракции также содержали белок с молекулярной массой, соответствующей свободному GST. Для разделения GST от GST-ROR γ проводили вторую стадию очистки с помощью эксклюзионной хроматографии с применением колонки для SEC Sephadex200 16/60 (Amersham Pharmacia) при 0,8 мл/мин. в буфере для эксклюзионной хроматографии/хранения (20 mM Tris, pH 8,0, 150 mM KCl, 0,5 mM EDTA, 20% (об./об.) глицерина, 0,5% (вес/об.) CHAPS, 1 mM TCEP). Собирали фракции объемом 0,5 мл и анализировали на геле, как описано выше. Фракции, не образующие полосу, соответствующую свободной GST, или образующие ее на низком уровне, объединяли, замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C для применения в SPA-анализе связывания.

Протокол анализа

Сцинтилляционный анализ сближения (SPA) проводили в белых полистирольных плоскодонных 384-луночных планшетах (Greiner, № по кат. 781075). Анализы выполняли в реакционной смеси, объемом 40 мкл. Различные концентрации тестируемых лигандов в DMSO объемом 0,4 микролитра добавляли в планшеты для анализа с применением акустического жидкостного дозатора. 4 нМ очищенного N-(HN)6-GST-TCS-hROR γ (258-518) смешивали с 40 микрограммами покрытых глутатионом гранул оксида иттрия (Y₂O₃) для SPA-визуализации в буфере для анализа (20 mM Tris, 150 mM NaCl, 10% глицерина, 0,25% CHAPS, 1 mM TCEP) перед добавлением 30 микролитров к тестируемым лигандам. Планшеты для анализа инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре перед добавлением

в тестируемые планшеты 10 микролитров тритированного 2-(4-(этилсульфонил)фенил)-N-(4-(2-(метоксиметил)фенил)тиофен-2-ил)ацетамида в буфере для анализа (конечная концентрация 25 нМ). Тестируемые планшеты инкубировали в течение 16 часов и считывали с применением мультимодального инструмента для визуализации LEADseeker.

Анализировали исходные данные и рассчитывали значения IC₅₀ и K_i для соединений с применением программного обеспечения Genedata Screener. Исходные данные преобразовывали в значения % эффекта с применением уравнения 1:

$$\% \text{ эффекта соединения} = 100 * [(X - \text{мин.}) / (\text{макс.} - \text{мин.})],$$

где X представляет собой нормализованное значение для соединения на основе минимального (среда-носитель) и максимального (эталонное соединение) контролей ингибирования.

Концентрацию тестируемого лиганда, который ингибировал связывание радиолиганда на 50% (т. е. IC₅₀), рассчитывали путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации тестируемого лиганда и аппроксимации данных с применением алгоритма Smart fit в Genedata Screener. K_i рассчитывали из значения IC₅₀ с применением уравнения $K_i = IC_{50} / (1 + [L] / K_d)$, где [L] = 25 нмоль/л и K_d = 17 нмоль/л.

20 Анализ рекрутинга кофактора ROR γ (FRET)

Разрабатывали высокопроизводительный анализ связывания коактиватора для идентификации обратных агонистов рекрутинга пептида SRC-1 (NCOA1_677-700) к лигандсвязывающему домену ROR γ .

25 Получение белков

Лигандсвязывающий домен (LBD) ROR γ человека экспрессировали в *E. coli* (BL21DE3 Star) в виде слитого белка: N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR γ LBD(P260-K518), субклонированного в pET24a(+). LBD (P260-K518) подчеркнут в последовательности белка:

MHNHNHNHNHNHNGGLNDIFEAQKIEWHEGMKIEEGKLVWINGDKGYNGLAE
 VGKKFEKDTGIKVTVEHPDKLEEKFPQVAATGDGPDIIFWAHDRFGGYAQSGLLA
 EITPDKAFQDKLYPFTWDAVRYNGKLIAYPIAVEALSLIYNKDLLPNPPKTWEEIPA
 LDKELKAKGKSALMFNLQEPYFTWPLIAADGGYAFKYENGGYDIKDVGVNDAGA
 KAGLTFLVDLIKHKHMNADTDYSIAEAAFNKGETAMTINGPWAWSNIDTSKVNY

GVTVLPTFKGQPSKPFVGVLSAGINAASPNKELAKEFLENYLLTDEGLEAVNKDKP
 LGAVALKSYEEELAKDPRIAATMENAQKGEIMPNIQMSAFWYAVRTAVINAASG
 RQTVDEALKDAQTGSDYDIPTTGS GSGSLVPRGSTPEAPYASLTEIEHLVQSVCKS
YRETCQLRLEDLLRQRSNIFSRREEVTGYQRKSMWEMWERCANHLTEAIQYVVEFA
 5 KRLSGFMELCQNDQIVLLKAGAMEVVLVVMCRAYNADNRTVFFEGKYGGMELF
RALGCSELISSIFDFSHLSALHFSEDEIALYALVLINAHPRGLQEKRKVEQLQYNL
ELAFHHHLCKTHRQSILAKLPPKGKLRSLCSQHVERLQIFQHLHPVVQAAFPPLYK
ELFSTETESPVGLSK

Бактериальные колонии собирали и инокулировали в 16x
 500 мл среды TB, дополненной 25 мМ (NH₄)₂SO₄, 50 мМ KH₂PO₄, 50 мМ Na₂HPO₄,
 10 0,8% об./об. глицерина, 0,05% вес/об. глюкозы, 0,2% вес/об. α-лактозы, 1 мМ MgSO₄
 и 200 мкг/мл канамицина, для обеспечения аутоиндукции. После инкубации при
 37°C при 200 об./мин. в течение двух часов температуру понижали до 20°C. Когда
 значение OD₆₀₀ составляло 12,4, температуру еще понижали до 16°C. Клетки
 собирали при значении OD₆₀₀, составляющем 24, путем центрифугирования при
 15 4000 об./мин. в течение 10 минут при 4°C. Осадок в количестве приблизительно
 ~320 г хранили при -80°C.

Осадок ресуспендировали в 1600 мл буфера для лизиса (50 мМ Tris-HCl, 10% об./об.
 глицерина, 1 мМ ТСЕР, 2 таблетки ингибитора протеазы/100 мл буфера для лизиса
 20 (Complete, Roche), 4 мкл бензоназы/100 мл буфера для лизиса (E1014, Sigma), pH
 8,0). Лизис проводили при 25 кфунт/кв. дюйм с применением клеточного
 дезинтегратора (клеточного дезинтегратора от Constant Systems). Образец
 выдерживали на льду в течение всей процедуры лизиса. Для удаления клеточного
 дебриса проводили ультрацентрифугирование лизированных клеток при 143719xg
 25 (43000 об./мин.) в течение 45 минут при 4°C. Надосадочную жидкость хранили при -
 80°C.

Размороженную надосадочную жидкость захватывали с использованием N-6xHN-
 метки на смоле NiNTA Superflow (Qiagen) объемом 100 мл, промытой буфером для
 30 промывки (50 мМ Tris-HCl, 50 мМ NaCl, 30 мМ имидазола, 10% об./об. глицерина,
 1 мМ ТСЕР, pH 8,0), и медленно перемешивали с помощью магнитной мешалки при
 комнатной температуре. Через 1,5 часа надосадочную жидкость удаляли путем
 вакуумного отсоса через фарфоровую воронку (размер сита 2). Смолу с захваченным
 белком промывали с помощью 700 мл буфера для промывки и переносили в три PD

колонки с фильтром (GE). Каждую колонку элюировали с помощью 10 мл + 90 мл буфера для элюирования (50 mM Tris-HCl, 50 mM NaCl, 300 mM имидазола, 10% об./об. глицерина, 1 mM TCEP, pH 8,0) и осуществляли сбор. Все фракции из колонок объединяли и анализировали с помощью SDS-PAGE (система Novex) и окрашивали с помощью кумасси. Объединенный образец концентрировали до ~30 мл с применением концентраторов с отсечкой 30K (Amicon, Millipore) при 4000 об./мин. и при 4°C. Концентрированный образец очищали от примесей при 30000xg в течение 15 минут при 4°C. После центрифугирования наблюдали небольшой осадок агрегированного белка, который утилизировали. В колонке для эксклюзионной хроматографии (XK50/60, GE) 1000 мл смолы Superdex 200 (GE) уравнивали с помощью буфера GF (20 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 10% об./об. глицерина, 1 mM TCEP, pH 8,0). Концентрированный образец загружали в колонку с расходом 6 мл/мин. и собирали фракции объемом 14 мл. Фракции анализировали на геле, как описано выше. Фракции, составляющие основную полосу, которая соответствует ожидаемой молекулярной массе N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR γ LBD(P260-K518) (75,9 кДа), собирали и объединяли. Для дополнительного подтверждения массы объединенный образец анализировали с применением масс-спектрометрии (Waters), и масса соответствовала ожидаемой массе. Из 8 литров культуры (~320 г бактериальных клеток) очищали 348 мг N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR γ LBD(P260-K518). Очищенный белок подвергали быстрой заморозке в жидком азоте и хранили при -80°C.

42 мкМ (223 мг) очищенного, как описано выше, белка N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR γ LBD(P260-K518) инкубировали с 15000 единиц BirA/мкл (Avidity LLC) в 70 мл буфере для биотинилирования (200 мкМ биотина, 10 mM ATP, 10 mM Mg₂OAc) при комнатной температуре при медленном перемешивании с помощью магнитной мешалки в течение 9 часов. Реакционную смесь анализировали с применением масс-спектрометрии и определенная масса составляла 76,2 кДа, что соответствует массе биотинилированного N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR γ LBD(P260-K518). После центрифугирования при 19000 об./мин. в течение 15 минут при 4°C наблюдали осадок, который утилизировали. Образец концентрировали, как описано выше, до ~25 мл. Реакционную смесь очищали в колонках для эксклюзионной хроматографии (HiLoad Superdex 200 26/60, GE), уравновешенных буфером GF, с применением расхода 2,5 мл/мин. и собирали фракции по 2 мл. Фракции анализировали на геле,

как описано выше. Фракции, составляющие основную полосу, которая соответствует ожидаемой молекулярной массе биотинилированного N-6xHN-MBP-Avi-TCS-hROR γ LBD(P260-K518) (76,2 кДа), собирали и объединяли. Расчетный выход составлял ~185 мг. Биотинилированный белок подвергали быстрой заморозке в жидком азоте и хранили при -80°C.

Протокол анализа

Анализ проводили в черных 384-луночных планшетах (Greiner, № по кат. 784900). Различные концентрации тестируемых лигандов в DMSO объемом 0,1 микролитра распределяли в планшеты для анализа с применением акустического дозатора Echo. Получали две предварительные смеси и инкубировали в течение 1 ч. при комнатной температуре в темноте. Предварительная смесь 1 содержала 100 нМ белка (биотинилированного HN-Avi-MBP-TCS-hROR γ (258-518)) и 60 нМ стрептавидина-APC в буфере для анализа, 50 мМ MOPS, pH 7,4, 50 мМ KF, 0,003% (вес/об.) CHAPS, 10 мМ DTT и 0,01% (вес/об.) BSA, и предварительная смесь 2 содержала 160 нМ биотинилированного пептида SRC-1 (NCOA1-677-700) и 20 нМ стрептавидина, меченного европием-W8044, в буфере для анализа. Пять микролитров предварительной смеси 2 распределяли в планшеты для анализа, содержащие 0,1 микролитра тестируемого соединения, и инкубировали в течение 15 минут перед добавлением пяти микролитров предварительной смеси 1. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа в темноте перед считыванием в многорежимном планшет-ридере Pherastar с применением набора фильтров HTRF (длина волны возбуждения 320, длина волны испускания 612 и 665). Значение сигнала FRET при 665 нм делили на значение сигнала при 612 нм и умножали на 10000 с получением значения соотношения сигналов для каждой лунки. Исходные данные преобразовывали в значения % эффекта с применением уравнения:

$$\% \text{ эффекта соединения} = 100 * [(X - \text{мин.}) / (\text{макс.} - \text{мин.})],$$

где X представляет собой нормализованное значение для соединения на основе минимального (среда-носитель) и максимального (эталонное соединение) контролей ингибирования.

Концентрацию тестируемого лиганда, который ингибировал активность на 50% (т. е. IC₅₀), рассчитывали путем построения графика зависимости % эффекта от концентрации тестируемого лиганда и аппроксимации данных с применением

алгоритма Smart fit в Genedata Screener.

Ингибирование высвобождения IL-17 из клеток T_H17 человека (высвобождение IL-17)

5 Этот тест разрабатывали для скрининга соединений в отношении их эффекта ингибирования высвобождения IL-17 из выделенных и культивируемых клеток T_H17 человека.

10 Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяли из обработанной гепарином цельной крови человека от здоровых доноров путем центрифугирования в градиенте плотности. Клетки T_H17 (CD4+CXCR3-CCR6+) обогащали с применением набора для обогащения клеток T_H17 человека (Stemcell Technologies) в соответствии с протоколом производителя. Выделенные клетки T_H17 активировали с помощью гранул aCD3aCD28 (MACS Miltenyi) и культивировали в среде X-Vivo15
15 (Lonza), дополненной L-глутамином, β-меркаптоэтанолом и смесью цитокинов, состоящей из IL-2, IL-23, IL-1β, IL-6, TGF-β. Клетки высевали при плотности 8000 клеток/лунка в 384-луночные планшеты (Corning, № 3707) в присутствии соединений или DMSO и культивировали в течение 4 дней (37°C, 5% CO₂). В день 4 собирали надосадочные жидкости и измеряли уровень IL-17A с применением набора
20 для HTRF-анализа IL-17 человека (Cisbio Bioassays) в соответствии с протоколом производителя. Значения IC₅₀ для тестируемых соединений рассчитывали с применением программного обеспечения Genedata Screener® (Genedata) с помощью следующего способа расчета:

$$\% \text{ эффекта соединения} = 100 * [(X - \text{мин.}) / (\text{макс.} - \text{мин.})],$$

25 где X представляет собой нормализованное значение для соединения на основе минимального (DMSO) и максимального (соединение, представляющее собой 3-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-1-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-3-(2-гидрокси-4,6-диметоксифенил)пропан-1-он в концентрации 10 мкМ, описанное в J. R. Hu *et al.* ACS Med. Chem. Lett. **2013**, *4*, 79-84) контролей ингибирования.

30

Результаты

Все приведенные в качестве примера соединения тестировали во FRET-анализе, описанном выше. Все из приведенных в качестве примера соединений также тестировали в SPA-анализе. Выбранные соединения дополнительно характеризовали

в отношении ингибирования высвобождения IL-17 в клеточном анализе. Результаты обобщены в таблице ниже.

Таблица. Результаты скрининга приведенных в качестве примера соединений

№ примера	pIC ₅₀ (FRET)	pIC ₅₀ (SPA)	pIC ₅₀ высвобождение IL-17
100	7,2	6,4	7,4
101	7,3	7,5	7,9
102	6,7	7,1	7,1
103, рацемат	7,2	7,5	7,9
103, изомер 1	7,2	7,5	7,9
103, изомер 2	6,5	6,8	7,6
104	6,7	7,1	7,7
105	6,4	6,9	7,7
106	6,5	6,9	7,2
107	6,8	7,2	7,3
108	7,0	7,4	7,4
109	7,0	7,2	7,7
110	7,1	7,1	7,7
111	6,9	7,4	7,2
112	7,0	7,1	7,5
113	6,4	6,9	7,1
114	6,7	7,0	7,5
115	6,3	6,5	7,2
116	6,7	7,2	6,7
117	7,3	7,4	7,1
200	7,2	7,8	7,5
201, рацемат	7,2	7,9	8,1
201, изомер 1	6,3	7,0	7,4
201, изомер 2	7,4	8,2	8,2
202	7,5	8,1	8,2
203	7,2	7,9	8,0

204	7,0	7,6	8,1
205	6,9	7,7	7,8
206	7,1	7,8	7,4
207	7,1	7,6	7,4
208	7,0	7,5	7,7
209	7,0	7,8	7,6
210	6,7	7,4	7,6
211	6,7	7,3	6,7
212	6,6	7,3	7,8
213	7,5	7,8	8,1
214	6,8	7,7	8,0
300	7,3	6,5	7,6
301	7,3	7,3	7,7
302	7,2	7,6	8,2
303, изомер 1	6,3	6,9	6,7
303, изомер 2	6,9	7,4	7,5
304	6,8	7,0	7,9
305	7,0	6,1	8,0
306	6,6	7,2	7,7
307, изомер 1	7,1	7,4	7,5
307, изомер 2	6,3	6,7	6,5
308	7,3	7,3	7,5
309	6,9	7,3	7,3
310	6,6	7,4	7,5
311	6,8	7,1	7,5
312	6,4	6,0	7,4
313	7,1	7,5	7,0
314	7,0	7,5	7,2
400	6,7	5,7	6,5
401, рацемат	7,0	6,8	7,6
401, изомер 1	7,4	7,1	7,8
401, изомер 2	5,7	<5,4	6,9
402	7,0	7,6	7,9

403	7,2	6,6	7,6
404, рацемат	6,7	6,7	7,5
404, изомер 1	6,8	6,9	7,6
404, изомер 2	4,8	5,2	6,5
405, рацемат	6,6	6,7	7,4
405, изомер 1	6,9	7,1	7,8
405, изомер 2	4,7	<5,2	<6,8
406	7,3	6,8	7,6
407	7,1	6,6	7,2
408	6,5	6,8	7,9
409, изомер 1	6,4	6,3	7,2
409, изомер 2	7,1	6,8	7,1
410	6,9	6,9	7,7
411	7,0	6,8	7,6
412	6,8	6,5	7,6
413	6,7	7,1	7,5
414	7,2	6,7	7,5
415	7,0	7,1	7,5
416	6,4	6,6	7,5
417	6,9	6,4	7,5
418	6,5	6,9	7,4
419	6,2	6,5	7,3
420	6,1	6,2	7,1
421	6,8	6,4	7,0
422	6,8	6,6	7,4
423	7,0	6,6	7,1
424, изомер 1	6,8	6,5	6,8
424, изомер 2	6,4	6,3	6,5
425	6,7	6,7	7,1
426	6,5	6,0	6,5
427	6,6	6,8	7,0
428	6,9	7,0	6,9
429	7,1	7,0	6,9

430	6,6	6,7	6,9
431	6,8	6,7	6,6
432	6,8	6,4	6,8
433	6,9	6,8	7,1
434	6,3	6,7	7,6
435	7,0	7,1	7,7
436	6,6	6,7	7,8
437	6,8	6,6	7,7
438	7,2	7,0	7,7
439	6,5	7,2	7,6
440	6,4	6,9	7,5
441	6,3	6,6	7,6
442	7,2	6,6	7,3
443	6,0	6,3	7,0
444	6,5	6,7	7,2
445	6,7	6,7	7,6
446	6,7	6,5	7,5
447	6,1	6,3	7,3
448	6,1	6,5	7,1
449	6,3	6,6	7,1
450, рацемат	6,9	6,8	7,6
450, изомер 1	7,3	7,0	7,9
450, изомер 2	6,1	6,2	7,0
452, изомер 1	6,8	7,0	7,7
452, изомер 2	6,7	6,8	7,3
453	6,8	6,9	7,4
454	6,9	6,9	7,4
455	7,0	7,0	7,0
456	6,8	6,6	7,9
500	7,3	7,7	8,0
600	6,4	5,4	-
601	7,4	6,6	7,5
602	7,1	6,6	7,6

603	6,6	<5,8	7,5
604	7,2	6,6	7,3
605	7,2	6,9	6,9
606	7,0	6,6	7,5
607	6,8	6,6	7,4
608	6,7	6,4	7,4
609	6,6	6,6	7,3
610	7,1	6,8	7,2
700	6,4	5,7	7,0
701	7,1	7,0	7,8
702	7,2	6,8	7,5
703	6,4	6,7	7,6
704	7,0	6,9	7,6
705	7,0	7,1	7,0
706	6,8	7,0	7,3
707	7,0	7,1	7,3
800	6,2	5,4	-
801	6,7	6,7	7,1
802	6,2	6,5	7,1
900	6,3	5,5	-
901	7,1	6,8	7,1
902	7,1	6,4	7,3
1001	6,9	6,2	7,0
1100	7,2	6,0	6,7
1101	7,0	7,1	7,2
1102	7,2	7,2	7,5
1103	6,8	7,1	6,3
1200	6,7	6,7	6,8
1300	7,4	7,5	6,6
1301	7,2	7,9	6,8

Вышеизложенное описание иллюстративных вариантов осуществления предназначено только для ознакомления других специалистов в данной области

техники с описанием заявителя, его принципами и его практическим применением, таким образом, чтобы другие специалисты в данной области техники смогли легко адаптировать и применить данное описание в его многочисленных формах, поскольку они могут лучше всего подходить для потребностей конкретного применения. Данное описание и его конкретные примеры, иллюстрирующие варианты осуществления данного описания, предназначены только для иллюстративных целей. Следовательно, данное описание не ограничено иллюстративными вариантами осуществления, описанными в данном описании, и его можно модифицировать различными способами. Кроме того, следует понимать, что различные признаки данного описания, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также можно комбинировать с образованием одного варианта осуществления. И наоборот, различные признаки данного описания, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также можно комбинировать с образованием их подкомбинаций.

SEQUENCE LISTING

<110> AstraZeneca AB

<120> NOVEL COMPOUNDS

<130> 200357-WO-PCT

<140> PCT/EP2016/080885

<141> 2016-12-14

<150> 62/267391

<151> 2015-12-15

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 526

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn Gly Gly Leu Asn
1 5 10 15

Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Ser Pro Ile
20 25 30

Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro Thr Arg Leu Leu
35 40 45

Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu Tyr Glu Arg Asp
50 55 60

Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu Gly Leu Glu Phe
65 70 75 80

Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys Leu Thr Gln Ser
85 90 95

Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn Met Leu Gly Gly
100 105 110

Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu Gly Ala Val Leu
115 120 125

Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser Lys Asp Phe Glu
130 135 140

Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu Met Leu Lys Met
145 150 155 160

Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn Gly Asp His Val
165 170 175

Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp Val Val Leu Tyr
180 185 190

Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu Val Cys Phe Lys
195 200 205

Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr Leu Lys Ser Ser
210 215 220

Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala Thr Phe Gly Gly
225 230 235 240

Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Gly Ser
245 250 255

Gly Ser Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr
260 265 270

Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser
275 280 285

Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg
290 295 300

Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser
305 310 315 320

Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile
325 330 335

Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu
340 345 350

Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val
355 360 365

Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val
370 375 380

Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly
385 390 395 400

Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser
405 410 415

Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val
420 425 430

Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu
435 440 445

Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys
450 455 460

Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu
465 470 475 480

Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His
485 490 495

Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu
500 505 510

Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys
515 520 525

<210> 2
<211> 678
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Met His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn His Asn Gly Gly Leu
1 5 10 15

Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu Gly Met Lys
20 25 30

Ile Glu Glu Gly Lys Leu Val Ile Trp Ile Asn Gly Asp Lys Gly Tyr
35 40 45

Asn Gly Leu Ala Glu Val Gly Lys Lys Phe Glu Lys Asp Thr Gly Ile
50 55 60

Lys Val Thr Val Glu His Pro Asp Lys Leu Glu Glu Lys Phe Pro Gln
65 70 75 80

Val Ala Ala Thr Gly Asp Gly Pro Asp Ile Ile Phe Trp Ala His Asp
85 90 95

Arg Phe Gly Gly Tyr Ala Gln Ser Gly Leu Leu Ala Glu Ile Thr Pro
100 105 110

Asp Lys Ala Phe Gln Asp Lys Leu Tyr Pro Phe Thr Trp Asp Ala Val
 115 120 125

Arg Tyr Asn Gly Lys Leu Ile Ala Tyr Pro Ile Ala Val Glu Ala Leu
 130 135 140

Ser Leu Ile Tyr Asn Lys Asp Leu Leu Pro Asn Pro Pro Lys Thr Trp
 145 150 155 160

Glu Glu Ile Pro Ala Leu Asp Lys Glu Leu Lys Ala Lys Gly Lys Ser
 165 170 175

Ala Leu Met Phe Asn Leu Gln Glu Pro Tyr Phe Thr Trp Pro Leu Ile
 180 185 190

Ala Ala Asp Gly Gly Tyr Ala Phe Lys Tyr Glu Asn Gly Lys Tyr Asp
 195 200 205

Ile Lys Asp Val Gly Val Asp Asn Ala Gly Ala Lys Ala Gly Leu Thr
 210 215 220

Phe Leu Val Asp Leu Ile Lys Asn Lys His Met Asn Ala Asp Thr Asp
 225 230 235 240

Tyr Ser Ile Ala Glu Ala Ala Phe Asn Lys Gly Glu Thr Ala Met Thr
 245 250 255

Ile Asn Gly Pro Trp Ala Trp Ser Asn Ile Asp Thr Ser Lys Val Asn
 260 265 270

Tyr Gly Val Thr Val Leu Pro Thr Phe Lys Gly Gln Pro Ser Lys Pro
 275 280 285

Phe Val Gly Val Leu Ser Ala Gly Ile Asn Ala Ala Ser Pro Asn Lys
 290 295 300

Glu Leu Ala Lys Glu Phe Leu Glu Asn Tyr Leu Leu Thr Asp Glu Gly
 305 310 315 320

Leu Glu Ala Val Asn Lys Asp Lys Pro Leu Gly Ala Val Ala Leu Lys
 325 330 335

Ser Tyr Glu Glu Glu Leu Ala Lys Asp Pro Arg Ile Ala Ala Thr Met
 340 345 350

Glu Asn Ala Gln Lys Gly Glu Ile Met Pro Asn Ile Pro Gln Met Ser
 355 360 365

Ala Phe Trp Tyr Ala Val Arg Thr Ala Val Ile Asn Ala Ala Ser Gly
370 375 380

Arg Gln Thr Val Asp Glu Ala Leu Lys Asp Ala Gln Thr Gly Ser Asp
385 390 395 400

Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Gly Ser Gly Ser Gly Ser Leu Val Pro Arg
405 410 415

Gly Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His
420 425 430

Leu Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg
435 440 445

Leu Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu
450 455 460

Val Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys
465 470 475 480

Ala His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys
485 490 495

Arg Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu
500 505 510

Leu Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala
515 520 525

Tyr Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly
530 535 540

Met Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile
545 550 555 560

Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu
565 570 575

Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly
580 585 590

Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu
595 600 605

Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala
610 615 620

Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val
625 630 635 640

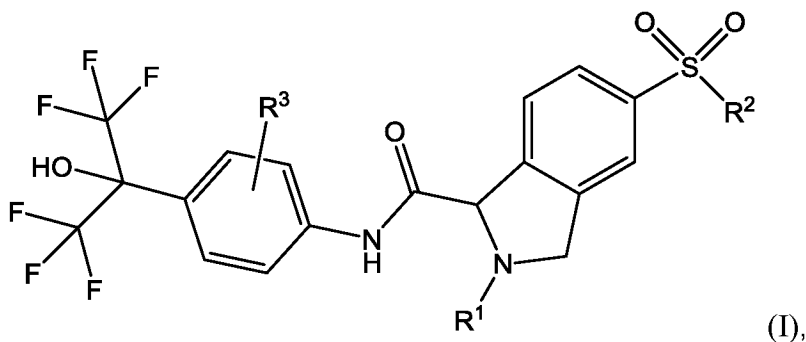
Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala
645 650 655

Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser
660 665 670

Pro Val Gly Leu Ser Lys
675

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I):



5

где

R^1 представляет собой H или $(CO)R^4$;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, циклопропил, CH_2 -циклопропил или NR^5R^6 , где

10 C_{1-6} алкил необязательно замещен OH или C_{1-6} алкокси, и указанный CH_2 -

R^3 представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, галоген или CN;

R^4 представляет собой:

- H;

- C_{1-6} алкил, необязательно замещенный $(R^7)_a$;

15 - C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, OH, CN, C_{1-6} алкокси или C_{1-3} алкил-OR⁸;

- гетероциклоалкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или OH;

- C_{1-6} алкокси или

- NHR^{13} ;

20 a равняется 1, 2 или 3;

R^6 представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, CN, C_{1-6} алкокси, NR^9R^{10} , C_{3-7} циклоалкила, гетероциклоалкила и арила, где указанные C_{3-7} циклоалкильная, гетероциклоалкильная или арильная группы необязательно

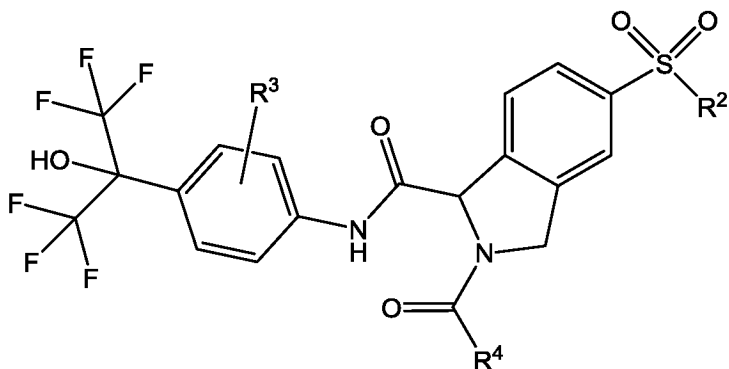
25 дополнительно замещены 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, CN, OH, C_{1-6} алкокси и $NR^{11}R^{12}$;

R^{13} представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил;

каждый из R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (II) по п. 1 или его фармацевтически приемлемая
5 соль, где R^2 , R^3 и R^4 определены в п. 1,



(II).

3. Соединение формулы (II) по п. 2 или его фармацевтически приемлемая
10 соль, где:

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный ОН или C_{1-6} алкокси) или CH_2 -циклопропил (необязательно замещенный галогеном, ОН, CN или C_{1-6} алкокси);

R^3 представляет собой H;

- 15 R^4 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный $(R^7)_a$), C_{3-7} циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, C_{1-6} алкилом, ОН, CN, C_{1-6} алкокси или C_{1-3} алкил-OR⁸), гетероциклоалкил (необязательно замещенный C_{1-6} алкилом или ОН) или C_{1-6} алкокси;

и где R^7 , R^8 и a определены в п. 1.

20

4. Соединение формулы (II) по п. 3 или его фармацевтически приемлемая
соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный CH_2 -
циклопропил.

- 25 5. Соединение формулы (II) по п. 3 или п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный CH_2 -циклопропил, и R^4 представляет собой C_{1-6} алкил (необязательно замещенный $(R^7)_a$); и где R^7 и a определены в п. 1.

6. Соединение формулы (II) по любому из пп. 3, 4 или п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой незамещенный C₁-алкил.

5

7. Соединение по п. 1, выбранное из:

5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

10 5-(этилсульфонил)-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

2-[(1-цианоциклопропил)ацетил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

15 2-[циклопропил(дифтор)ацетил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

20 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

5-(этилсульфонил)-2-(3-фторпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

25 2-(циклобутилацетил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

30 2-(3-цианопропаноил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- 5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
2-{[1-(диметиламино)циклопропил]ацетил}-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 10 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
этил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- 15 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 20 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 25 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 30 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;

- 2-[амино(циклопропил)ацетил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5 5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- метил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- 10 2-[циклопропил(дифтор)ацетил]-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-
- 15 (метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропан-2-ил]карбамоил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 20 метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- этил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфамоил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-
- 25 метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропан-2-ил]карбамоил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-
- 30 (метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамоил)-2-[[2*S*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(фенилацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-
- 10 (метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-
- 15 ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-2-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 2-(3-фтор-2-метилпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-метилбутаноил)-5-
- 25 (метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-(циклопропилацетил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)ацетил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
- 30 карбоксамид;
- 2-[(3*S*)-3-фторбутаноил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- 2-(3-фторпропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-[(1-этоксциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)ацетил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-[(3*R*)-3-фторбутаноил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида; пропан-2-ил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-3-метилбутаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидрокси-3-метилбутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидрокси-3-метилбутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(3-гидрокси-2-метилпропаноил)-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-
- 25 (оксетан-3-илацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-[(1-цианоциклопропил)ацетил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-гидроксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
- 30 карбоксамида;
- 2-(3-цианопропаноил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;

- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(транс-3-гидроксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(цис-3-гидроксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3*R*)-3-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3*S*)-3-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
- 15 карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 20 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[3-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
- 25 карбоксамида;
- 2-ацетил-5-(циклопропилсульфамойл)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 30 2-ацетил-5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- метил-5-(циклопропилсульфонил)-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;

- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5-(циклопропилсульфонил)-2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 10 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксиэтил)сульфонил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 20 (1*R*)-2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-5-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- (1*S*)-2-ацетил-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 25 (1*R*)-2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида; 10
- (1*S*)-2-ацетил-5-[(циклопропилметил)сульфонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 30 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-15-гидроксибутаноил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;

(1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

5 20

(1*R*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 (1*S*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

10 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-25-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

(1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

15

(1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

20 (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-5-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
 (1*S*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-2-гидроксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид
 или их фармацевтически приемлемой соли.

25

8. Соединение по п. 1, выбранное из:

2-(цианоацетил)-5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

30

5-(этилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[[1-(гидроксиметил)циклопропил]карбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метоксибутаноил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
N-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-(метилсульфамоил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклопропил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 *N*-[2-фтор-4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(3-метилоксетан-3-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2-(оксетан-3-илкарбонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[(1-фторциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(2-метоксибутаноил)-5-
- 15 (метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(1-метоксициклобутил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-2-метоксипропаноил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 20 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1-²H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (1*R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 25 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-
- 30 карбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*S*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;

- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(2*R*)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- метил-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- 5 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(метоксиацетил)-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 10 5-{[(1-цианоциклопропил)метил]сульфонил}-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-5-{[(1-цианоциклопропил)метил]сульфонил}-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- метил-5-{[(1-цианоциклопропил)метил]сульфонил}-1-{[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]карбамоил}-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-2-карбоксилата;
- 15 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метилпропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 20 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-{[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-{[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-формил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-{[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 25 *N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-(гидроксиацетил)-5-{[(1-гидроксициклопропил)метил]сульфонил}-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-гидроксипропил)сульфонил]-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;
- 30 (*1R*)-2-[(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида;

- (*IS*)-2-[4-(1-цианоциклопропил)карбонил]-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (*1R*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1-²H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 5 (*1S*)-2-ацетил-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)(1-²H)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- (*1R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(*2R*)-(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- 10 (*1R*)-*N*-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-2-[(*2S*)-(2-метилоксетан-2-ил)карбонил]-5-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамид;
- N*²-циклопропил-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфамойл)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- 15 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*²-метил-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- N*²-этил-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- 20 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- N*²-циклопропил-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-(метилсульфонил)-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- 5-(циклопропилсульфонил)-*N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-*N*²-метил-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид;
- 25 *N*¹-[4-(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-гидроксипропан-2-ил)фенил]-5-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-*N*²-метил-1,3-дигидро-2*H*-изоиндол-1,2-дикарбоксамид
- или их фармацевтически приемлемой соли.
- 30 9. Фармацевтическая композиция, которая содержит соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-8 и один или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8 для применения в терапии.
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8 для лечения болезненного состояния, опосредованного ROR γ и/или ROR γ t.
12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8 для лечения псориаза.
- 10 13. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-8 в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении болезненного состояния, опосредованного ROR γ и/или ROR γ t.
14. Способ лечения или предупреждения болезненного состояния, опосредованного ROR γ и/или ROR γ t, у млекопитающего, страдающего от указанного заболевания или имеющего риск его развития, который предусматривает введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-8.
- 15 15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-8 и по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из:
- (a) агониста бета-адренорецепторов;
- 25 (b) антагониста мускариновых рецепторов;
- (c) комбинированного антагониста мускариновых рецепторов и агониста бета-адренорецепторов и
- (d) агониста глюкокортикоидных рецепторов (стероидного или нестероидного).