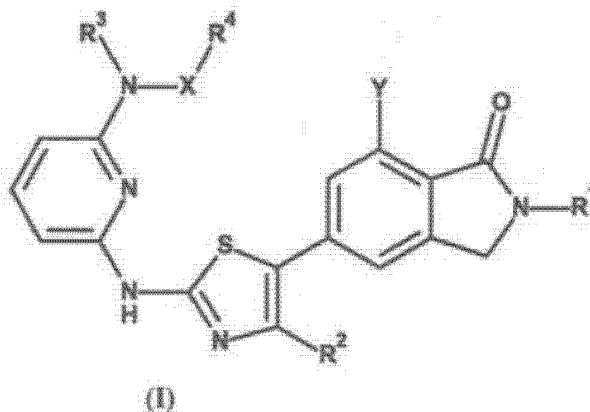


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 46268 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/4439; A61P 11/00; C07D 487/04; C07D 417/14; C07D 471/04; A61P 11/06**
- (43) Date de publication : **31.08.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **46268**
- (22) Date de Dépôt : **21.09.2017**
- (30) Données de Priorité : **22.09.2016 US 201662398006 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2017/073916 21.09.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Astrazeneca AB, 151 85 Södertälje (SE)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP 17772381.4
- (72) Inventeur(s) : **PERRY, Matthew ; KARABELAS, Konstantinos ; MOGEMARK, Mickael ; BOLD, Peter ; TYRCHAN, Christian ; NIKITIDIS, Antonios ; PETERSEN, Jens ; BÖRJESSON, Ulf**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS DE 5-[2-(PYRIDIN-2-YLAMINO)-1,3-THIAZOL-5-YL]-2,3-DIHYDRO-1H-ISOINDOL-1-ONE ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'INHIBITEURS DOUBLES DE PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE DELTA & GAMMA**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne certains nouveaux composés (y compris des sels pharmaceutiquement acceptables de ceux-ci) qui inhibent l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase gamma (PI3Kd), et l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase gamma (PI3Kγ), leur utilité dans le traitement et/ou la prévention d'affections cliniques comprenant les maladies respiratoires, telles que l'asthme et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), leur utilisation en thérapie, des compositions pharmaceutiques les contenant et des procédés pour préparer ces composés.

Revendications

1. Composé de formule (I)



5

dans lequel

X est C(O) ou SO₂ ;**Y** est SO₂NHR⁵ ou SO₂R⁶ ;

10 **R**¹ est choisi parmi alkyle en C₁₋₄, dans lequel ledit alkyle en C₁₋₄ est facultativement substitué par cyclopropyle, 0, 1 ou 2 CH₃ et 0, 1, 2 ou 3 F ;

R² est choisi parmi H ou CH₃ ;**R**³ est choisi parmi H ou alkyle en C₁₋₃ ;

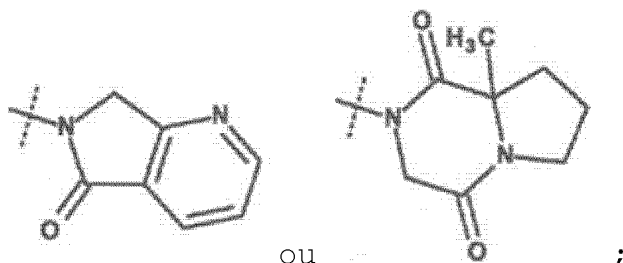
15 **R**⁴ est choisi parmi alkyle en C₁₋₃, dans lequel ledit alkyle en C₁₋₃ est facultativement substitué par alkyle à OC₁₋₃ ;

ou

20 **R**³ et **R**⁴ pris ensemble avec l'atome de N et **X** forment un noyau de cyclo-hétéroalkyle à 5, 6 ou 7 membres contenant 0 ou 1 hétéroatome supplémentaire choisi parmi N ou O, dans lequel ledit noyau de cyclo-hétéroalkyle est

substitué par 0, 1 ou 2 substituant(s) choisi(s) indépendamment parmi CH₃, OH, CH₂OH ou CH₂CH₂OH ; ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome de N et X sont choisis parmi

5



R⁵ est choisi parmi alkyle en C₁₋₃ ou (oxétan-3-yl) ;
 R⁶ est choisi parmi alkyle en C₁₋₃ ;
 10 ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel
 X est C(O) ;
 15 Y est SO₂NHR⁵ ou SO₂R⁶ ;
 R¹ est choisi parmi alkyle en C₁₋₄, dans lequel ledit alkyle en C₁₋₄ est facultativement substitué par cyclopropyle, 0, 1 ou 2 CH₃ et 0, 1, 2 ou 3 F ;
 R² est CH₃ ;
 20 R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome de N et X forment un noyau de cyclo-hétéroalkyle à 5, 6 ou 7 membres contenant 0 ou 1 hétéroatome supplémentaire choisi parmi N ou O, dans lequel ledit noyau de cyclo-hétéroalkyle est substitué par 0, 1 ou 2 substituant(s) choisi(s)
 25 indépendamment parmi CH₃, OH, CH₂OH ou CH₂CH₂OH ;
 R⁵ est choisi parmi alkyle en C₁₋₃ ou (oxétan-3-yl) ;
 R⁶ est choisi parmi alkyle en C₁₋₃ ;
 ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

30

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, dans lequel
 Y est SO₂R⁶ ;

R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome de N et X forment un noyau de cyclo-hétéroalkyle à 5 membres contenant 0 ou 1 hétéroatome supplémentaire choisi parmi N ou O, dans lequel ledit noyau de cyclo-hétéroalkyle est substitué
5 par 0 ou 1 substituant choisi indépendamment parmi CH_3 , OH ou CH_2OH ;

R^6 est CH_3 ;

ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

10

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel

R^1 est (1S)-1-cyclopropyléthyle ;

ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue
15 pharmaceutique.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel

R^1 est (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yle ;

20

ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel

25

R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome de N et X forment un 2-oxopyrrolidin-1-yle ;

ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

30

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, choisi parmi :

N -{6-[(5-{2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-7-

(méthylsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-2-yl}

35

acétamide,

N -{6-[(5-{2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-2-yl}-N-méthylacétamide,

2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipéridin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{{6-(3-méthyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{{6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
6-{{6-[(5-{{2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl}}-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-2-yl}}-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyridin-5-one,
5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
N-{{6-[(5-{{2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl}}-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-2-yl}}-*N*-méthylacétamide,
N-{{6-[(5-{{2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfonyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-

yl)-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl) amino]pyridin-2-yl}-2-méthoxy-N-méthylacétamide,
(2R)-N-{6-[5-{2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl) amino]pyridin-2-yl}-2-méthoxy-N-méthylpropanamide,
5 (2S)-N-{6-[5-{2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl) amino]pyridin-2-yl}-2-méthoxy-N-méthylpropanamide,
10 N-{6-[5-{2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-7-(méthylsulfamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl) amino]pyridin-2-yl}-2-éthoxy-N-méthylacétamide,
15 2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-N-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipéridin-1-yl)pyridin-2-yl] amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-sulfonamide,
2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-N-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl] amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-sulfonamide,
20 2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-N-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pyridin-2-yl] amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-sulfonamide,
25 2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-N-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(4-méthyl-2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl] amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-sulfonamide,
30 2-[(1S)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-{{6-[(8aS)-1,4-dioxohexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1H)-yl]pyridin-2-yl} amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-N-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-sulfonamide,
35 2-[(1S)-1-Cyclopropyléthyl]-6-(2-{{6-(1,1-dioxydo-1,2-thiazolidin-2-yl)pyridin-2-yl] amino}-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-4-sulfonamide,
N-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl] amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2-[(2S)-

1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
N-{6-[(5-{2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-7-(éthylsulfamoyl)-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-5-yl}-4-méthyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]pyridin-2-yl}-2-méthoxy-
5 *N*-méthylacétamide,
N-éthyl-6-(4-méthyl-2-{[6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-
10 sulfonamide,
6-(4-méthyl-2-{[6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-*N*-(propan-2-yl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
15 6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-*N*-(propan-2-yl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-*N*-(propan-2-yl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
20 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(4-méthyl-2-{[6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
25 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
30 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
35 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,

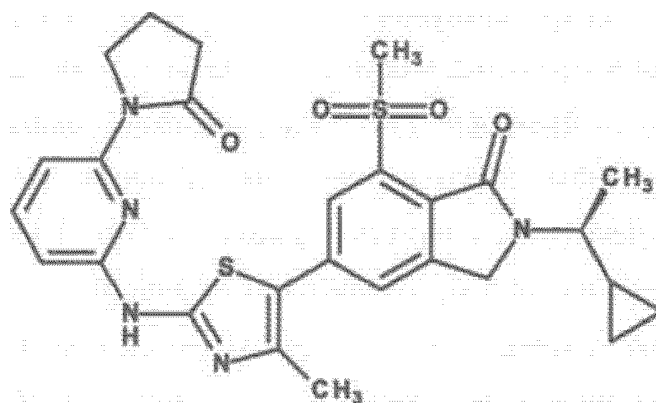
- 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 5 6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipéridin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 10 6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-(oxétan-3-yl)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 15 2-*tert*-butyl-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 2-[(2*S*)-3,3-diméthylbutan-2-yl]-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 20 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,
- 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 25 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-[4-méthyl-2-{{6-[(5*S*)-5-méthyl-2-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 30 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-[4-méthyl-2-{{6-[(3*R*)-3-méthyl-2-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-[4-méthyl-2-{{6-[(3*S*)-3-méthyl-2-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
- 35 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-[4-méthyl-2-{{6-[(5*R*)-5-méthyl-2-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-

1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-[4-méthyl-2-({6-
[(2*R*)-2-méthyl-6-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-
5 1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(2-{{6-(3,3-diméthyl-2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-
10 4-sulfonamide,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(2-{{6-(5,5-diméthyl-2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl)-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
15 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-[4-méthyl-2-({6-[(2*S*)-2-méthyl-6-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-éthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
20 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxopipérazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-*N*-(propan-2-yl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
25 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(2-oxo-1,4-diazépan-1-yl)pyridin-2-yl}amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
30 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{{6-(7-oxo-1,4-diazépan-1-yl)pyridin-2-yl}amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-({6-[(3*R*)-3-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
35 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-({6-[(4*R*)-4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-

thiazol-5-yl]-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-({6-[(3*S*)-3-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
5 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-({6-[(2*S*)-2-(hydroxyméthyl)-5-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
10 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-({6-[(2*R*)-2-(hydroxyméthyl)-5-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
15 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-6-[2-({6-[4-(2-hydroxyéthyl)-2-oxopipérazin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-*N*-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
6-[2-({6-[(3*S*)-3-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-yl]pyridin-2-yl}amino)-4-méthyl-1,3-thiazol-5-yl]-3-oxo-*N*-(propan-2-yl)-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
20 2-[(2*S*)-butan-2-yl]-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
25 2-[(2*S*)-butan-2-yl]-*N*-méthyl-6-(4-méthyl-2-{[6-(3-oxomorpholin-4-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
N-méthyl-6-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxoimidazolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-3-oxo-2-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindole-4-sulfonamide,
30 et sels de celui-ci acceptables d'un point de vue pharmaceutique.

35

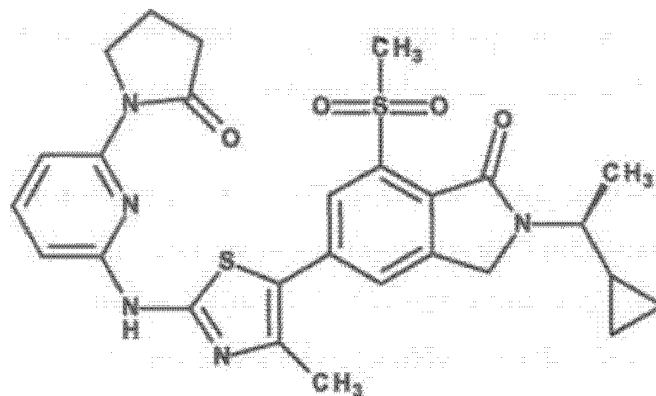
8. Composé selon la revendication 1, qui est la 2-[(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,



(I)

5 ou sel de celui-ci acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

9. Composé selon la revendication 1, qui est la 2-
10 [(1*S*)-1-cyclopropyléthyl]-5-(4-méthyl-2-{[6-(2-oxopyrrolidin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}-1,3-thiazol-5-yl)-7-(méthylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-one,



(I)

15

10. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, et un adjuvant, un diluant ou un véhicule acceptable d'un point de vue pharmaceutique.

20

11. Composé de formule (I), tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à être utilisé dans une thérapie.

12. Composé de formule **(I)**, tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, destiné à être utilisé dans un traitement de l'asthme ou de la maladie pulmonaire obstructive chronique.

5

13. Combinaison d'un composé de formule **(I)**, tel que revendiqué dans l'une quelconque des revendications 1 à 9, et d'un ou de plusieurs agent(s) choisi(s) indépendamment parmi :

- 10
- un agoniste de récepteur aux glucocorticoïdes (stéroïdien ou non-stéroïdien) ;
 - un agoniste adrénergique $\beta 2$ sélectif ;
 - un agent anti-muscarinique ;
 - un antagoniste de la p38 ;
- 15
- un dérivé de la xanthine; ou un antagoniste de la PDE4.