



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **123441**

(13) **C2**

(51) МПК (2021.01)

C07D 403/12 (2006.01) A61P 35/00

C07D 413/14 (2006.01) A61P 25/00

C07D 403/14 (2006.01) A61P 9/00

C07D 409/14 (2006.01) A61P 11/00

C07D 417/14 (2006.01) A61P 15/00

A61K 31/506 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2018 06812**
(22) Дата подання заявки: **17.11.2016**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **08.04.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **PCT/EP2015/077269**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **20.11.2015**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.09.2018, Бюл.№ 17**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **07.04.2021, Бюл.№ 14**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2016/078028, 17.11.2016**

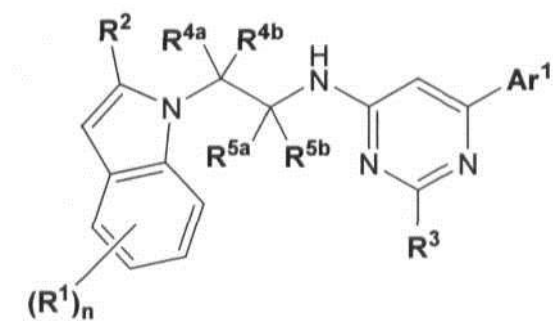
(72) Винахідник(и):
**Фретц Хейнц (CH),
Ліотье Ізабель (CH),
Потьє Жюльєн (CH),
Рішар-Більдштейн Сильвія (CH),
Сіфферлен Тьєрі (CH),
Вайдер Пітерс Лоренца (DE),
Поцці Давід (CH),
Корміньоф Олів'є (CH)**
(73) Володілець (володільці):
**ІДОРСІЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЛТД,
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil,
Switzerland (CH)**
(74) Представник:
Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**EP 2014657 A1, 14.01.2009
EP 2711364 A1, 26.03.2014**

(54) N-ЗАМІЩЕНІ ІНДОЛЬНІ ПОХІДНІ ЯК МОДУЛЯТОРИ PGE2 РЕЦЕПТОРІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується похідних Формули (I)

UA 123441 C2



, Формула (I)

де $(R^1)_n$, R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} та Ar^1 приймають значення, як вказано у описі, їх одержання, їх фармацевтично прийнятних солей, та їх застосування як лікарських засобів, а також фармацевтичних композицій, що містять одну або декілька сполук формули (I), та, особливо, їх застосування як модуляторів рецепторів простагландину-2 EP2 та/або EP4.

Даний винахід відноситься до нових N-заміщених індольних похідних формули (I) та їх застосування як лікарські засоби. Винахід також стосується споріднених аспектів, включаючи способи одержання сполук, фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька сполук формули (I), та їх застосування як модулятори PGE2 рецепторів EP2 (що також називаються PTGER2 та що також називаються PGE2 рецептори EP2 підтипу) та/або EP4 (що також називаються PTGER4, що також називаються EP4R, та що також називаються PGE2 рецептори EP4 підтипу). Сполуки формули (I), особливо, можуть застосовуватися у вигляді окремих засобів або у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами та/або хіміотерапією та/або радіотерапією та/або імунотерапією для запобігання/профілактики або лікування злоякісних новоутворень; особливо, запобігання/профілактики або лікування меланоми; раку легенів; раку сечового міхура; карцином нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; та нейробластоми.

Простагландин E2 (PGE2) є біоактивним ліпідом, який може викликати широкий спектр біологічних дій, пов'язаних із запаленням та злоякісним новоутворенням. PGE2 відноситься до протанойдного сімейства ліпідів. Циклооксигеназа (COX) є швидкість-лімітуючим ферментом у синтезі ряду біологічних медіаторів, що називаються простаноїдами, що складається із простагландинів PGD2, PGE2, PGF2 α , простацикліну PGI2 та тромбоксану TXA2. Простаноїди функціонують через активацію семи трансмембранних пов'язаних з G-білком рецепторів (GPCR), особливо EP1, EP2, EP3 та EP4 є рецепторами для PGE2. Активація як EP2, так і EP4, за допомогою PGE2 викликає стимуляцію аденілатциклази, що приводить до підвищення рівнів цитоплазматичного cAMP з ініціюванням численних низхідних подій через його прототипну ефекторну протеїнкіназу A. Крім того, PGE2 також здатний до передачі сигналів за допомогою PI3K/AKT та Ras-MAPK/ERK сигналізації.

Злоякісні новоутворення фігурують серед основних причин смерті в усьому світі. Пухлини складаються не тільки з аномально проліферуючих злоякісних клітин, але також і функціонально підтримуючого мікрооточення. Це мікрооточення пухлини складається зі складного набору клітин, компонентів позаклітинного матриксу та сигнальних молекул, та створюється змінним зв'язком між стромальними та пухлинними клітинами. По мірі збільшення розмірів пухлин, вони викликають вироблення різноманітних факторів, які можуть допомогти росту пухлини, таких як ангіогенні фактори (що сприяють вrostанню кровоносних судин), або які можуть допомогти уникнути атаки імунної відповіді хазяїна. PGE2 є таким імуномодуляторним фактором, що продукується у пухлинах.

Добре доведено, що COX2, головним чином через PGE2, сприяє загальному зростанню пухлин та підвищує регулюється та корелює із клінічним результатом у значній відсотковій частці широко розповсюджених злоякісних новоутворень, особливо, колоректального раку, раку шлунку, стравоходу, підшлункової залози, молочної залози та раку яєчників. Високі рівні експресії COX-2 та PGE2 зв'язують із неопластичною трансформацією, ростом клітин, ангіогенезом, інвазивністю, метастазуванням та імунною евазією.

Виявлення того, що COX2 надекспресується та відіграє важливу роль у канцерогенезі у випадку злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ), включаючи, серед інших, рак стравоходу, шлунку та колоректальний рак, привело до того, що COX-інгібітори (коксиби), включаючи цекоксиб, та інші нестероїдні протизапальні засоби (NSAID), включаючи аспірин, є одними з найбільш вивчених хіміопрофілактичних засобів для профілактики злоякісних новоутворень, що знаходяться на стадії розробки на сьогоднішній день (для огляду див., наприклад, Wang R та ін., Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA та ін., Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93, Sahin IH та ін., Cancer Lett. 2014, квітень 10;345(2):249-57; Drew DA та ін., Nat Rev Cancer 2016, 16:173; Brotons C та ін., Am J Cardiovasc Drugs. 2015, квітень; 15(2):113).

На додаток до COX2 та PGE2, також і EP рецептори, особливо EP2 та EP4, аберантно надекспресуються у численних типах злоякісних новоутворень, особливо, при злоякісних новоутвореннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та раку підшлункової залози. Крім того, надекспресія PGE2 та/або EP2 та/або EP4 корелює із прогресуванням захворювань у випадку деяких типів злоякісних новоутворень, таких як плоскоклітинна карцинома стравоходу (Kuo KT та ін., Ann Surg Onc 2009; 16(2), 352-60); плоскоклітинна карцинома легені (Alaa M та ін., Int J Oncol 2009, 34(3); 805-12); рак передміхурової залози (Miyata Y та ін., Urology 2013, 81(1):136-42); Badawi AF та Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103(1):84-90); плоскоклітинна карцинома голови та ший (Gallo O та ін., Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14).

Відповідно до досліджень, виконаних з коксибами, нокаут COX1, COX2, мікросомальної простагландин E синтази 1 (mPTGES1), EP2 або EP4 у мишей приводив до зменшення частоти та прогресування пухлин у різних моделях. Навпаки, надекспресія COX2 або mPTGES1 у

трансгенних мишей приводила до збільшення частоти пухлин та пухлинного навантаження (для огляду див. Nakanishi M. та Rosenberg D.W., *Seminars in Immunopathology* 2013, 35: 123-137; Fischer SM та ін. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 Nov;4(11):1728-35; Fulton AM та ін. *Cancer Res* 2006; 66(20); 9794-97).

Декілька фармакологічних досліджень інгібування росту та прогресування пухлини із застосуванням антагоністів EP рецепторів або інгібіторів COX2 у різних моделях пухлин були проведені на мишах. Серед іншого, EP антагоністи та/або інгібітори COX2 знижували ріст пухлини та метастазування у експериментальних моделях колоректального раку (наприклад, Yang L та ін. *Cancer Res* 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A. та ін. *JBC* 279(28); 29797-29804), карцином легенів (Sharma S та ін. *Cancer Res* 2005 65(12), 5211-5220), шлунково-кишкового злоякісного новоутворення (Oshima H та ін. *Gastroenterology* 2011, 140(2); 596-607; Fu SL та ін. *World J Gastroenterol* 2004, 10(13); 1971-1974), раку молочної залози (Kundu N та ін., *Breast Cancer Res Treat* 117, 2009; 235-242; Ma X та ін., *Oncoimmunology* 2013; Xin X та ін. *Lab Investigation* 2012, 1-14; Markosyan N та ін., *Breast Cancer Res* 2013, 15:R75), раку передміхурової залози (Xu S та ін., *Cell Biochem Biophys* 2014, Terada та ін. *Cancer Res* 70(4) 2010; 1606-1615), раку підшлункової залози (Al-Wadei HA та ін., *PLOS One* 2012, 7(8):e43376; Funahashi H та ін., *Cancer Res* 2007, 67(15):7068-71). Інгібітори COX2 спочатку були схвалені для лікування сімейного аденоматозного поліпозу (FAP), який є спадковим синдромом схильності до колоректального раку, але пізніше відмовилися від них у зв'язку з побічними серцево-судинними ефектами.

Механістично, PGE2 сигналізація головним чином залучена у перехресні взаємодії між пухлинними та стромальними клітинами, тим самим створюючи мікрооточення, яке сприятливе для росту пухлини. Особливо, PGE2 сигналізації через EP2 та EP4 може, наприклад, (i) пригнічувати цитотоксичність природніх клітин-кілерів та вироблення ними цитокінів, (ii) спотворити поляризацію пухлино-асоційованих макрофагів на користь пухлино-промотуючих M2 макрофагів (див., наприклад, Nakanishi Y та ін. *Carcinogenesis* 2011, 32:1333-39), (iii) регулювати активацію, експансію та ефекторну функцію як Tregs (регуляторні Т-клітини), так і MDSC (супресорні клітини мієлоїдного походження), які є потужними імуносупресивними клітинами, що накопичуються у пухлинах як пацієнтів, так і експериментальних тваринних моделей (див., наприклад, Sharma S та ін., *Cancer Res* 2005, 65(12):5211-20; Sinha P та ін. *Cancer Res* 2007, 67(9), 4507-4513; Obermayer N та ін., *Blood* 2011, 118(20):5498-5505); (iv) знижуюче регулювати експресію IFN- γ , TNF- α IL-12 та IL-2 у імунних клітинах, таких як природні клітини-кілери, Т-клітини, дендритні клітини та макрофаги, порушуючи здатність цих імунних клітин індукувати апоптоз пухлинних клітин та стримувати онкогенез (див., наприклад, Bao YS та ін., *Int Immunopharmacol.* 2011;11(10):1599-605; Kim JG та Hahn YS, *Immunol Invest.* 2000;29(3):257-69; Demeure CE та ін., *Eur J Immunol.* 1997;27(12):3526-31; Mitsuhashi M та ін., *J Leukoc Biol.* 2004;76(2):322-32; Pockaj BA та ін., *Ann Surg Oncol.* 2004;11(3):328-39; (v) пригнічувати активацію, IL-2 здатність до реагування, експансію та цитотоксичність Т-клітин, тим самим сприяючи місцевій імуносупресії (див., наприклад, Specht C та ін., *Int J Cancer* 2001;91:705-712); (vi) інгібувати дозрівання дендритних клітин, їх здатність представляти антигени та виробляти IL-12, що приводить до абортів активності цитотоксичних Т-клітин (див., наприклад, Ahmadi M та ін., *Cancer Res* 2008, 68(18):7250-9; Stolina M та ін., *J Immunol* 2000, 164:361-70); (vii) регулювати ангіогенез пухлини (утворення нових кровоносних судин для постачання живильними речовинами та киснем) шляхом підвищення рухливості клітин ендотелію та виживаності, а також шляхом збільшення експресії VEGF (фактор росту ендотелію судин) (див., наприклад, Zhang Y та Daaka Y, *Blood* 2011;118(19):5355-64; Jain S та ін., *Cancer Res.* 2008; 68(19):7750-9; Wang та Klein, *Molecular Carcinogenesis* 2007, 46:912-923; (viii) підвищувати виживаність пухлинних клітин (через PI3K/AKT та MAPK сигналізацію). Для огляду див., наприклад, Kalinski P, *J Immunol* 2012, 188(1), 21-28; Obermayer N та ін., *Oncoimmunology* 1(5), 762-4; Greenhough A та ін., *carcinogenesis* 2009, 30(3), 377-86; Wang D та Dubois RN, *Gut* 2006, 55, 115-122; Harris SG та ін. *Trends Immunol* 2002, 22, 144-150).

Було показано, що коксиди роблять пухлинні клітини більш чутливими до променевої та хіміотерапії, та були виконані або тривають декілька клінічних досліджень комбінування коксидів з радіо- та/або хіміотерапією (для огляду див., наприклад, Ghosh N та ін., *Pharmacol Rep.* 2010 березень-квітень; 62(2): 233-44; Davis TW та ін., *Am J Clin Oncol.* 2003, 26(4):S58-61; див. також Higgins JP та ін., *Cancer Biol Ther* 2009, 8:1440-49).

Крім того, існують деякі докази адитивних ефектів та/або синергізму між коксидами та інгібіторами рецепторів епідермального фактору росту (EGFR) (див., наприклад, Zhang X та ін., *Clin Cancer Res.* 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH та ін., *J Gastrointest Oncol.* 2014, 5(1):57-66); та інгібіторами ароматази (див., наприклад, Generali D та ін., *Br J Cancer.* 2014;111(1):46-54;

Lustberg MB та ін., Clin Breast Cancer. 2011 серпень; 11(4): 221-7; Falandry C та ін., Breast Cancer Res Treat. 2009 серпень; 116(3):501-8; Chow LW та ін., J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7).

Більше того, адитивні/синергічні ефекти були помічені у різних мишачих моделях пухлин, коли аспірин (інгібітор COX1/2) комбінували з анти-VEGF антитілом (Motz GT та ін.; Nat Med 2014 20(6):607) та ця комбінація у цей час проходить клінічні дослідження (NCT02659384).

Останнім часом було показано, що різні імунотерапевтичні підходи при комбінуванні можуть проявляти посилену протипухлинну ефективність. Таким чином, у зв'язку з імуномодулюючими властивостями PGE2, коксиби також застосовувалися у комбінації з різними імунотерапевтичними підходами. Особливо, адитивні або навіть синергічні ефекти можна було спостерігати при комбінуванні коксибів з вакцинацією дендритними клітинами у щурячій моделі гліоми та у мишачій моделі мезотеліоми або меланоми (Zhang H та ін., Oncol Res. 2013;20(10):447-55; Veltman JD та ін., BMC Cancer. 2010;10:464; Toomey D та ін., Vaccine. 2008 червень 25;26(27-28):3540-9); із гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором (GM-CSF) при пухлинах головного мозку у мишей (Eberstål S та ін., Int J Cancer. 2014 червень 1; 134(11):2748-53); з гамма-інтерфероном (IFN-γ) при пухлинах головного мозку (Eberstål S та ін., Cancer Immunol Immunother. 2012, 61(8):1191-9); з вакцинацією дендритними клітинами або з GM-CSF у мишачій моделі раку молочної залози (Hahn T та ін., Int J Cancer. 2006,118(9):2220-31); та з аденовірусною терапією інтерфероном бета (IFN-β) у мишачій моделі мезотеліоми (DeLong P та ін., Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7845-52). Із зазначених міркувань, адитивні або навіть синергічні ефекти коксибів та/або EP2 та/або EP4 антагоністів також можна передбачити із засобами, що діють на цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4 (CTLA-4), такими як антитіла анти-CTLA-4; антитіла анти-TIM-3, антитіла анти-Lag-3; антитіла анти-TIGIT; або, особливо, із засобами, що діють на білок програмованої смерті клітини 1 (PD1), такими як антитіла анти-PD1 або анти-PDL1 (ліганд-1 програмованої загибелі клітини) (Yongkui Li та ін. Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S та ін., Cell 2015, 162; 1-14; WO2013/090552, що вказує на синергічний ефект подвійної EP2 та EP4 блокади у комбінації із засобами, що діють на PD1).

Аденозин є іншим ендегенним фактором із протизапальними властивостями, який генерується через активність ектонуклеотидаз, CD39 та CD73, що експресуються на різних типах клітин, включаючи регуляторні Т-клітини (Treg) (Mandapathil M та ін., J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86). Імунні клітини також реагують на аденозин, тому що вони несуть рецептори для ADO, які є в основному A2a/A2b типу (Hoskin DW, та ін., Int J Oncol 2008, 32:527-535). Сигналізація через аденозинові рецептори та EP2/EP4 рецептори сходиться на цитоплазматичній аденілатциклазі, приводячи до підвищувальної регуляції cAMP. Було показано, що аденозин та PGE2 діють спільно у супресії імунних відповідей, опосередкованих регуляторними Т-клітинами (Mandapathil M та ін., J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80; Caiazza E та ін., Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81).

Таким чином, дані EP2 та/або EP4 антагоністи можуть бути корисними, окремо або у комбінації з одним або декількома терапевтичними засобами та/або хіміотерапією та/або радіотерапією та/або імунотерапією; особливо, у комбінації з хіміотерапією, радіотерапією, інгібіторами EGFR, інгібіторами ароматази, антиангіогенними лікарськими препаратами, інгібіторами аденозину, імунотерапією, такою як, особливо, блокада PD1 та/або PDL1, або іншими видами таргетної терапії; для запобігання/профілактики або лікування злоякісних новоутворень, особливо для запобігання/профілактики або лікування раку шкіри, включаючи меланому, включаючи метастатичну меланому; раку легенів, включаючи недрібноклітинний рак легенів; раку сечового міхура, включаючи рак самого сечового міхура, уротеліально-клітинну карциному; карциноми нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклітинну карциному нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхура, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або дуктальна карцинома підшлункової залози; раку ендометрію; раку яєчників; раку шийки матки; нейробластоми; раку передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлин головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злоякісні гліоми, мультиформну гліобластому, медуллобластому, менінгіоми; раку молочної залози, включаючи тричі негативну карциному молочної залози; пухлин ротової порожнини; пухлин носоглотки; торакального раку; раку голови та шиї; лейкозів, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карцином; аденокарцином; тиреоїдної карциноми, включаючи папілярну тиреоїдну карциному;

хоріокарциноми; саркоми Юінга; остеосаркоми; рабдоміосаркоми; саркоми Капоши; лімфом, включаючи лімфому Беркітта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT-типу; множинних мієлом; та пухлин, індукованих вірусом.

Крім того, селективні або подвійні EP2 та/або EP4 антагоністи можуть бути корисними у випадку деяких інших захворювань або розладів, що відповідають, наприклад, на лікування інгібіторами COX2, з тією перевагою, що EP2 та/або EP4 антагоністи не повинні мати потенційні серцево-судинні побічні ефекти, спостережувані з COX2 інгібіторами, які головним чином обумовлені впливом на синтез PGI₂ та TXA₂ (див., наприклад, Boyd MJ та ін., *bioorganic and medicinal chemistry letters* 21, 484, 2011). Наприклад, блокада вироблення простагландину інгібіторами COX є популярним способом лікування болю, включаючи, особливо, запальний біль та хворобливу менструацію. Таким чином, EP2 та/або EP4 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи можуть бути корисними для лікування болю, особливо, запального болю. На прикладі EP2 нокаутних мишей показано, що EP2 антагоністи можна застосовувати для лікування запальної гіпералгезії (Reinold H та ін., *J Clin Invest* 2005, 115(3):673-9). Крім того, EP4 антагоністи впливають *in vivo* у моделях запального болю (наприклад, Murase A, *Eur J Pharmacol* 2008; Clark P, *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; Maubach KA *Br J Pharmacol.* 2009; Colucci J *Bioorg Med Chem Lett.* 2010, Boyd MJ та ін., *Bioorg Med Chem Lett* 2011, Chn Q та ін. *Br J Pharmacol* 2010, Nakao K та ін., *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 серпень; 322(2):686-94). Введення EP2 у комбінації з антагоністом EP4 показало значне, але часткове пригнічення запалення суглобів у мишачій моделі колаген-індукованого артриту (Honda T та ін. *J Exp Med* 2006, 203(2):325-35).

EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи можна застосовувати для зниження жіночої фертильності, тобто було показано, що вони запобігають вагітності при застосуванні як контрацептив на макаках (Peluffo MC та ін. *Hum Reprod* 2014). EP2 нокаутні миші мають знижену фертильність, менші розміри калу та зменшену експансію кумулюса (Matsumoto та ін., *Biology of reproduction* 2001, 64; 1557-65; Hitzaki та ін., *PNAS* 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL *J Clin Invest* 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR та ін., *Nat Med* 1999 5(2):217-20).

Існує також обґрунтування того, що EP2 та/або EP4 антагоністи можна застосовувати для запобігання або лікування ендометріозу: наприклад, EP2, EP3 та EP4 та COX2 надекспресуються у ендометріюїдних клітинних лініях та тканинах (наприклад, Santulli P та ін. *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99(3):881-90); було показано, що лікування антагоністами інгібує адгезію ендометріальних клітин *in vitro* (Lee J та ін. *Biol Reprod* 2013, 88(3):77; Lee J та ін. *Fertil Steril* 201, 93(8):2498-506); також було показано, що COX2 інгібітори зменшують ураження ендометрію у мишей за допомогою EP2 (Chuang PC та ін., *Am J Pathol* 2010, 176(2):850-60); та лікування антагоністами, як було показано, індукують апоптоз клітин ендометрію *in vitro* (Banu SK та ін., *Mol endocrinol* 2009, 23(8) 1291-305).

Подвійні EP2/EP4 антагоністи, або комбінація селективних антагоністів EP2 із селективними антагоністами EP4, можуть потенційно застосовуватися у випадку аутоімунних розладів; наприклад, було показано, що вони ефективні у мишачій моделі у випадку розсіяного склерозу (MC) (Esaki Y та ін. *PNAS* 2010, 107(27):12233-8; Schiffmann S та ін., *Biochem Pharmacol.* 2014, 87(4): 625-35; див. також Kofler DM та ін. *J Clin Invest* 2014, 124(6):2513-22). Активація EP2/EP4 сигналізації у клітинах *in vitro* (Kojima F та ін. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009, 89:26-33) зв'язує подвійні або селективні EP2 та/або EP4 антагоністи з лікуванням ревматоїдного артриту. Крім того, повідомлялося про підвищені рівні PGE(2) у синовіальній рідині та хрящах пацієнтів з остеоартритом (OA) та було показано, що PGE2 стимулює деградацію матриксу у остеоартритних хондроцитах за допомогою рецептора EP4 (Attur M та ін., *J Immunol.* 2008;181(7):5082-8).

Надекспресію EP4 зв'язують із посиленою запальною реакцією у атеросклеротичних бляшках пацієнтів (Cipollone F та ін., *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(9); 1925-31), тому застосування EP4 та/або подвійних EP2/EP4 антагоністів може бути показане для стабілізації бляшок та запобігання/профілактики гострих ішемічних синдромів. Крім того, дефіцит EP4 пригнічує ранній атеросклероз, ставлячи під загрозу виживаність макрофагів (Babaev VR та ін., *Cell Metab.* 2008 грудень;8(6):492-501).

EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи також можуть бути корисними для лікування пневмонії: внутрішньолегенове введення апоптотичних клітин продемонструвало, що PGE(2) через EP2 викликає наступне погіршення рекрутингу лейкоцитів у легені та кліренсу *Streptococcus pneumoniae*, а також посилену генерацію IL-10 *in vivo* (Medeiros AI та ін. *J Exp Med* 2009 206(1):61-8).

Крім того, EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи можуть бути корисними для лікування нейродегенеративних захворювань (для огляду див. Cimini PJ та ін., *Curr Med Chem.*

2008;15(19):1863-9). EP2 рецептор прискорює прогресування запалення у мишачій моделі аміотрофічного латерального склерозу (ALS) (Liang X та ін., *Ann Neurol* 2008, 64(3):304-14); COX2 інгібітори були показані як нейропротекторні у моделях інсульту, хвороби Паркінсона та ALS на гризунах (для огляду див. Liang X та ін. *J Mol Neurosci* 2007, 33(1):94-9), знижену нейротоксичність спостерігали у EP2 нокаутних мишах, які одержували паркінсонічний токсикант (Jin J та ін., *J Neuroinflammation* 2007, 4:2), PGE2 через EP2 збільшує нейродегенерацію у культивуємих клітинах щурів (Takadera T та ін., *Life Sci* 2006, 78(16): 1878-83); знижене амілоїдне навантаження спостерігали у мишачій моделі хвороби Альцгеймера у комбінації з EP2 нокаутними мишами (Liang X та ін. *J Neurosci* 2005, 25(44):10180-7; Keene CD та ін., *Am J Pathol.* 2010, 177(1):346-54). EP2 нульові миші захищені від CD14-залежного/опосередкованого вродженим імунітетом нейронального ушкодження при нейродегенеративному захворюванні (Shie FS та ін. *Glia* 2005, 52(1):70-7); PGE2 через EP2 підсилює експресію білку-попереднику амілоїду (APP) у культивуємих щурячих мікрогліальних клітинах (Pooler AM та ін. *Neurosci. Lett.* 2004, 362(2):127-30). EP2 антагоніст обмежує окисне ушкодження від активації вродженого імунітету (внутрішньочерепна ін'єкція LPS) у головному мозку та може застосовуватися у випадку деменції Альцгеймера або деменції, пов'язаної з ВІЛ (Montine TJ та ін., *J Neurochem* 2002, 83(2):463-70). У мишачій моделі хвороби Альцгеймера когнітивна функція може бути поліпшена шляхом генетичного та фармакологічного інгібування EP4 (Hoshino T та ін., *J Neurochem* 2012, 120(5):795-805).

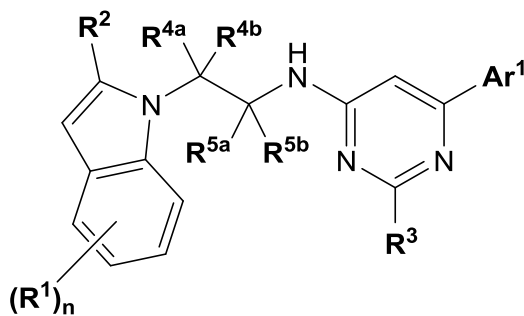
EP2 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи також можуть бути корисними для лікування аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок (ADPKD): PGE2 через EP2 індукує цистогенез епітеліальних клітин нирок людини; та було знайдено, що EP2 надекспресується у зразках від хворих (Elberg G та ін., *Am J Physiol Renal Physiol* 2007, 293(5):F1622-32).

EP4 та/або подвійні EP2/EP4 антагоністи також можуть бути корисними для лікування остеопорозу: PGE2 стимулює резорбцію кістки головним чином через EP4 та частково через EP2 (Suzawa T та ін., *Endocrinology.* 2000, квітень; 141(4):1554-9), EP4 нокаутні миші показали ослаблену резорбцію кістки (Miyaura C та ін., *J Biol Chem* 2000, 275(26): 19819-23) та EP4 антагоністи показали часткове інгібування PGE(2)-стимульованого остеокластогенезу та остеокластичної резорбції кістки (Tomita M та ін., *Bone.* 2002, січень; 30(1):159-63).

WO2008/152093 розкриває селективні модулятори EP2 рецепторів, які містять індольне кільце, приєднане до іншої частини молекули у положенні 3, та піримідиновий фрагмент, який, однак, не заміщений безпосередньо приєднаним ароматичним замісником. WO2006/044732 розкриває піримідинові сполуки, які є модуляторами PGD2 та, як заявлено, є корисними, наприклад, при лікуванні алергійних захворювань; однак, наприклад, ілюстративна сполука CAS 1001913-77-4, яка була протестована, виявилася неактивною у відношенні як EP2, так і EP4 рецепторів у *in vitro* аналізі, викладеному у експериментальному розділі нижче. WO2008/006583 розкриває піримідинові похідні, які є інгібіторами ALK-5. WO2006/044732 та WO2008/039882 розкривають певні піримідинові похідні як антагоністи рецептору простагландину D2. Піримідин-2-ільні похідні розкриті у документах WO2013/020945, WO2012/127032, WO2011/144742, *Bioorg. Med. Chem* 2011, 21(13) 4108-4114 та *Bioorg. Med. Chem* 2011, 21(1) 66-75. Певні індол-1-ацетамідні сполуки відомі як бібліотечні сполуки, наприклад, CAS 1448123-30-5 та CAS 1448075-88-4. Подальші сполуки, які, як заявлено, є активними як протиракові засоби, розкриті у WO2006/128129, WO2008/008059 та *Bioorg. Med. Chem* 2013, 21(2), 540-546.

Даний винахід забезпечує нові N-заміщені індольні похідні формули (I), які є модуляторами рецепторів простагландину-2 EP2 та/або EP4. Певні сполуки даного винаходу є подвійними антагоністами, як рецептору EP2, так і рецептору EP4. Сполуки даного винаходу, таким чином, можуть бути корисними для запобігання/профілактики або лікування захворювань, які відповідають на блокування рецепторів EP2 та/або рецепторів EP4, таких як, особливо, злоякісні новоутворення; а також біль, включаючи, особливо, запальний біль та хворобливу менструацію; ендометріоз; гострі ішемічні синдроми у хворих з атеросклерозом; пневмонія; нейродегенеративні захворювання, включаючи аміотрофічний латеральний склероз, інсульт; хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та пов'язана з ВІЛ деменція; аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок; та для контролю жіночої фертильності.

1) Перший аспект винаходу відноситься до сполук формули (I)



Формула (I),

де

(R¹)_n являє собою (на додаток до R²) один, два або три необов'язкові замісники на індольному кільці (тобто n являє собою ціле число 0, 1, 2, або 3), де зазначені замісники незалежно вибирають з (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галогену (особливо, фтору, хлору, або бром), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; або два R¹ разом утворюють групу –O-CH₂-O-, та R¹, що залишився, якщо присутній, являє собою галоген (особливо, фтор або хлор);

R² являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), галоген (особливо, хлор) або ціано;
R³ являє собою водень, метил, або трифторметил (особливо, водень);
R^{4a} та R^{4b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{4a} та R^{4b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;

R^{5a} та R^{5b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{5a} та R^{5b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;

Ar¹ являє собою

феніл, або 5- або 6-членний гетероарил (особливо 5-членний гетероарил, особливо тіофеніл або тіазоліл); де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

(C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);

(C₁₋₃)фторалкілу, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси групою (особливо, трифторметилу, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетилу);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);
галогену (особливо, фтору, хлору, бром);
ціано;

(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений аміно групою (особливо, циклопропілу, 1-аміноциклопропілу);

(C₄₋₆)циклоалкілу, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси-групою або метокси-групою (особливо, 3-фтороксетан-3-ілу, 3-гідроксиоксетан-3-ілу, 3-метоксиоксетан-3-ілу);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

нітро;

-B(OH)₂;

2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксиетилу;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-*, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-*), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-*, -CO-, або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл або -NH₂;

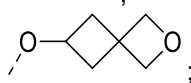
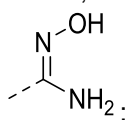
-O-феніл;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси; або
 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);
 (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

[де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-
 5 CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-
 феніл, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-етил, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-
 N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-
 оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-етил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH,
 10 -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-етил, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-
 CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-феніл, 1-карбоксициклопропан-
 1-іл, 1-карбоксициклопентан-1-іл];

-CO-CH₂-CN;
 -CO-CH₂-OH;
 -CO-H;



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу;
 гідрокси-(C₁₋₄)алкілу (особливо, гідроксиметилу, 1-гідроксиетилу);
 дигідрокси-(C₂₋₄)алкілу (особливо, 1,2-дигідроксиетилу);
 20 гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);
 (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-метоксиетокси);

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1; та, де

R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл, або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N1} та R^{N2}
 25 являє собою водень);

або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-
 H, -CO-(C₁₋₃)алкіл, -CO-(C₁₋₃)алкілен-ОН, або -CO-O-(C₁₋₃)алкіл;

або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне
 30 насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене
 кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо
 по кільцевому атому сірки;

(особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно,
 пропіламіно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил,
 35 циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-етил, або (2,2,2-
 трифторетил)-аміно; або -CH₂-NH-SO₂-CH₃; або -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-
 CO-CH₂-CH₂-ОН, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; або піролідін-1-іл, 2-оксопіролідін-1-іл,
 1,1-діоксоізотіазолідін-2-іл, морфолін-4-іл, азетидин-1-іл, або піперидин-1-іл);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)
 40 алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідрокси-(C₂₋₄)алкокси,
 бензилокси, або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та
 де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -
 CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃,
 -CO-NH-O-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-
 ізопропіл, або -CO-NH-ОН);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (де
 45 переважно щонайменше один з R^{N5} та R^{N6} являє собою водень; та де окремими прикладами
 такої групи -NH-CO-NR^{N5}R^{N6} є -NH-CO-NH₂, та -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та
 50 R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N7} та
 R^{N8} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -SO₂-R^{S1} є -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂,
 -SO₂-ОН, -SO₂-NH-CH₃);

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутіл),
 (C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл;

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-
 55 [1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-ілу (охоплюючи його
 таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);

фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном (особливо, 4-фторфенокси); бензооксазол-2-ілу; або

-(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1; та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилю, 2-карбоксиетилю, (C₃₋₅)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET являє собою 1H-тетразол-5-іл, 1H-піразол-1-іл, 1H-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1H-піразол-3-іл, 5-метил-1H-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1H-піразол-3-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, 3-метил-3H-імідазол-4-іл, 2-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетил)тіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4H-[1,2,4]тріазол-3-іл, 1H-[1,2,4]тріазол-1-іл, 2-метил-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл, піразол-1-ілметил, 1H-імідазол-4-іл, 3H-[1,2,3]тріазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1H-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-метил-1H-імідазол-4-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметилоксазол-2-іл, або піридин-2-іл);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил (особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотріазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, піролопіридиніл, або імідазопіридиніл); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу); (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси); (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу); (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену; ціано; гідрокси, або -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил); (особливо, такий 8-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1H-індазол-6-іл, 1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метил-1H-індазол-6-іл, 3-карбокси-1H-індазол-6-іл, 1H-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, 2-карбокси-1H-індол-5-іл, 7-карбокси-1H-індол-4-іл, 7-карбокси-1-метил-1H-індол-4-іл, 1H-бензотріазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-3-іл, 1H-індол-4-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-піроло[2,3-с]піридин-3-іл, 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл, 1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-метил-1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 3-метокси-1H-індазол-6-іл, 6-метокси-1H-індазол-5-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, або 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл; переважно такий 8-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індазол-5-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, або 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикліл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки (особливо, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 2,3-дигідробензооксазоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, або 1,2,3,4-тетрагідрофалазиніл); де зазначений 8-10-членний гетероцикліл приєднаний до решти частини молекули через ароматичний кільцевий фрагмент; де зазначений 8-10-членний гетероцикліл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу), та -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O3}, де R^{O3} являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл; (особливо, такий 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикліл являє собою 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 3-оксо-2,3-

дигідробензо[d]ізоксазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, або 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл; переважно така група (Ar-III) являє собою 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, або 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл, або 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл).

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька стереогенних або асиметричних центрів, таких як один або декілька асиметричних атомів вуглецю, які можуть бути присутніми у (R)-, а також (S)-конфігурації. Сполуки формули (I) можуть додатково охоплювати сполуки з одним або декількома подвійними зв'язками, які можуть бути присутніми у Z-, а також E-конфігурації, та/або сполуки із замісниками у кільцевій системі, які можуть бути присутніми, відносно один іншого, у цис-, а також транс-конфігурації. Таким чином, сполуки формули (I) можуть бути присутніми у вигляді сумішей стереоізомерів або, переважно, у вигляді чистих стереоізомерів. Суміші стереоізомерів можуть бути розділені за допомогою способу, відомого фахівцеві у даній галузі техніки.

У випадку, коли окрему сполуку (або родову структуру) позначають як (R)- або (S)-енантіомер, таке позначення слід розуміти як таке, що стосується відповідної сполуки (або родової структури) у збагаченій, особливо, по суті чистій енантіомерній формі. Подібним чином, у випадку, коли конкретний асиметричний центр у сполуці позначають як такий, що знаходиться у (R)- або (S)-конфігурації або як такий, що знаходиться у певній відносній конфігурації, таке позначення слід розуміти як таке, що стосується сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо, по суті чистій формі, що стосується відповідної конфігурації зазначеного асиметричного центру. За аналогією, цис- або транс-позначення слід розуміти як такі, що стосуються відповідного стереоізомеру відповідної відносної конфігурації у збагаченій, особливо, по суті чистій формі. Подібним чином, у випадку, коли окрему сполуку (або родову структуру) позначають як Z- або E-стереоізомер (або у випадку, коли конкретний подвійний зв'язок у сполуці позначають як такий, що знаходиться у Z- або E-конфігурації), таке позначення слід розуміти як таке, що стосується відповідної сполуки (або родової структури) у збагаченій, особливо, по суті чистій енантіомерній формі (або до сполуки, яка знаходиться у збагаченій, особливо, по суті чистій формі, що стосується відповідної конфігурації подвійного зв'язку).

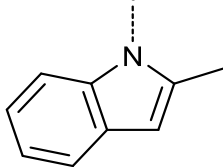
Термін "збагачений", при використанні у контексті стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній у співвідношенні щонайменше 70:30, особливо щонайменше 90:10 (тобто із чистотою щонайменше 70 мас. %, особливо щонайменше 90 мас. %), по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Термін "по суті чистий", при використанні у контексті стереоізомерів, слід розуміти у контексті даного винаходу у значенні, що відповідний стереоізомер присутній із чистотою щонайменше 95 мас. %, особливо щонайменше 99 мас. %, по відношенню до відповідного іншого стереоізомеру/сукупності відповідних інших стереоізомерів.

Даний винахід також включає ізотопно-мічені, особливо ^2H (дейтерій) мічені сполуки формули (I) відповідно до варіантів здійснення 1) - 31), причому такі сполуки є ідентичними сполукам формули (I) за винятком того, що один або кожен з великого числа атомів був замінений на атом, що має той же самий атомний номер, але атомну масу, відмінну від атомної маси, що звичайно зустрічається у природі. Ізотопно-мічені, особливо ^2H (дейтерій) мічені сполуки формули (I) та їх солі включені у обсяг даного винаходу. Заміщення водню більш важким ізотопом ^2H (дейтерій) може привести до більшої метаболічної стабільності, що приводить, наприклад, до підвищеного in-vivo періоду напіввиведення або зниженого необхідного дозування, або може привести до зниженого інгібування ферментів цитохрому P450, у результаті чого, наприклад, поліпшується профіль безпеки. У одному варіанті здійснення винаходу, сполуки формули (I) не є ізотопно-міченими, або вони мічені тільки одним або декількома атомами дейтерію. У підваріанті здійснення, сполуки формули (I) взагалі не є ізотопно-міченими. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) можна одержати за аналогією зі способами, описаними у даній заявці далі, але з використанням підходящого ізотопного

варіанту придатних реагентів або вихідних речовин.

У даній заявці на патент, зв'язок, накреслений пунктирною лінією, показує точку приєднання накресленого радикалу. Наприклад, накреслений нижче радикал



5 являє собою 2-метил-1Н-індол-1-ільну групу.

У деяких випадках, сполуки формули (I) можуть включати таутомерні форми. Такі таутомерні форми включені у обсяг даного винаходу. У випадку, коли таутомерні форми існують у певному залишку, та тільки одна форма такого залишку розкрита або визначена, мається на увазі, що та інша(-і) таутомерна(-і) форма(-и) також охоплена(-і) у такому розкритому залишку. Наприклад групу 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл слід розуміти як таку, що також охоплює її таутомерні форми 2-гідрокси-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл та 2-гідрокси-3Н-бензо[d]імідазол-5-іл. Подібним чином, 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (що альтернативно називається 5-оксо-4Н-[1,2,4]оксадіазол-3-ілом) охоплює його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, та 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (що альтернативно називається 3-оксо-2Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ілом) охоплює його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл.

Якщо для сполук, солей, фармацевтичних композицій, захворювань і т.п. використовується форма множини, тоді мається на увазі також одна єдина сполука, сіль, або т.п.

Будь-яке посилання на сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 31) слід розуміти як таке, що відноситься також до солей (та, особливо, фармацевтично прийнятних солей) таких сполук, в залежності від конкретного випадку та доцільності.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, які зберігають бажану біологічну активність сполуки винаходу та демонструють мінімальні небажані токсичні впливи. Такі солі включають солі приєднання неорганічних або органічних кислот та/або основ, залежно від присутності основних та/або кислотних груп у сполуці винаходу. У якості довідкової інформації див., наприклад, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред.), Wiley-vch, 2008; та "Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quééré (ред.), RSC Publishing, 2012.

Визначення, представлені у даній заявці, призначені для застосування так само і до сполук формули (I), як визначено у будь-якому з варіантів здійснення 1) - 26), та, з урахуванням відповідних змін, по всьому опису та формулі винаходу, якщо тільки інше недвозначним чином викладене визначення не забезпечує більш широке або більш вузьке визначення. Зовсім ясно, що визначення або переважне визначення терміну визначає та може замінити відповідний термін незалежно від (і у комбінації з) будь-якого(-им) визначення(-ям) або переважного(-им) визначення(-ям) будь-якого або всіх інших термінів, як зазначено у даній заявці. У випадках, коли група Ar^1 або її замісники визначені додатково, такі визначення призначені для застосування з урахуванням відповідних змін також до груп ($Ar-I$), ($Ar-II$), ($Ar-IV$), ($Ar-V$) та ($Ar-VI$), та їх відповідних замісників.

У випадках, коли замісник вказується як необов'язковий, слід розуміти, що такий замісник може бути відсутнім, та у цьому випадку усі положення, що мають вільну валентність (до яких такий необов'язковий замісник міг би бути приєднаний; такі як, наприклад, кільцеві атоми вуглецю та/або кільцеві атоми азоту у ароматичному кільці, які мають вільну валентність), заміщені воднем за необхідності.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром, або йод; особливо фтор, хлор, або бром; переважно фтор або хлор.

Термін "алкіл", використовуваний окремо або у комбінації, відноситься до насиченої вуглеводневої групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю. Термін " (C_{x-y}) алкіл" (x та y кожен являє собою ціле число), відноситься до алкільної групи відповідно наведеного вище визначення, що містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-6}) алкільна група містить від одного до шести атомів вуглецю. Прикладами алкільних груп є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, 3-метилбутіл, 2,2-диметилпропіл та 3,3-диметилбутіл. Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, що у випадку, якщо група називається, наприклад, пропіл або бутіл, тоді мається на увазі н-пропіл, відповідно, н-бутіл. Кращими є метил та етил. Найкращим є метил. Кращими замісниками радикалу Ar^1 , що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, є метил, етил, пропіл, ізобутіл, 1-метилпропан-1-іл, трет-бутіл, 3-метилбутіл.

Термін " $-(C_{x-y})$ алкілен-", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Переважно, точки приєднання $-(C_{1-y})$ алкіленової групи відповідають 1,1-діільній, 1,2-діільній, або 1,3-діільній схемі. У випадку, якщо (C_{0-y}) алкіленова група використовується у комбінації з іншим замісником, термін означає, що або згаданий замісник приєднаний через (C_{1-y}) алкіленову групу до решти частини молекули, або до решти частини молекули він приєднаний безпосередньо (тобто (C_0) алкіленова група являє собою прямий зв'язок, який приєднує згаданий замісник до решти частини молекули). Алкіленова група $-C_2H_4-$ відноситься до $-CH_2-CH_2-$, якщо явно не зазначене інше. Для лінкеру X^1 , прикладами (C_{1-3}) алкіленових груп є $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, та $-CH_2-CH_2-$, особливо $-CH_2-$ та $-CH_2-CH_2-$. Прикладами (C_{0-3}) алкіленових груп, які використовуються у замісниках $-(C_{0-3})$ алкілен- $COOR^{O2}$ та (C_{0-3}) алкілен- $COOR^{O3}$, відповідно, є (C_0) алкілен, та метилен, відповідно.

Термін "алкокси", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до групи алкіл- $O-$, де алкільна група відповідає приведеному вище визначенню. Термін " (C_{x-y}) алкокси" (x та y у кожен являє собою ціле число) відноситься до алкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-4}) алкокси група означає групу формули (C_{1-4}) алкіл- $O-$, де термін " (C_{1-4}) алкіл" приймає приведені раніше значення. Прикладами алкокси груп є метокси, етокси, n -пропокси, ізопропокси, n -бутокси, ізобутокси, втор-бутокси та трет-бутокси. Кращими є етокси та, особливо, метокси. Кращими замісниками радикалу Ar^1 , що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, є метокси, етокси, пропокси, бутокси, ізобутокси.

Термін "фторалкіл", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до алкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо всі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " (C_{x-y}) фторалкіл" (x та y у кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-3}) фторалкільна група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкільних груп включають трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил. Кращими є (C_1) фторалкільні групи, такі як трифторметил. Прикладом " (C_{1-3}) фторалкілу, де зазначений (C_{1-3}) фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси-групою", є 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил.

Термін "фторалкокси", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до алкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, у якій один або декілька (та можливо усі) з атомів водню замінені на фтор. Термін " (C_{x-y}) фторалкокси" (x та y у кожен являє собою ціле число) відноситься до фторалкокси групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{1-3}) фторалкокси група містить від одного до трьох атомів вуглецю, та у ній від одного до семи атомів водню замінені на фтор. Репрезентативні приклади фторалкокси груп включають трифторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, 2,2-дифторетокси та 2,2,2-трифторетокси. Кращими є (C_1) фторалкокси групи, такі як трифторметокси та дифторметокси, а також 2,2,2-трифторетокси.

Термін "циклоалкіл", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить від трьох до шести атомів вуглецю. Термін " (C_{x-y}) циклоалкіл" (x та y у кожен являє собою ціле число), відноситься до циклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Наприклад, (C_{3-6}) циклоалкільна група містить від трьох до шести атомів вуглецю. Прикладами циклоалкільних груп є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил. Кращими є циклопропіл, циклобутил та циклопентил; особливо циклопропіл. Прикладами (C_{3-6}) циклоалкільних груп, де згаданий (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково монозаміщений аміно-групою, є циклопропіл, 1-аміноциклопропіл. Прикладами (C_{3-6}) циклоалкільних груп, де згаданий (C_{3-6}) циклоалкіл монозаміщений $-COOH$, є 1-карбоксициклопропіл, 1-карбоксициклопентил.

Термін " $-(C_{x-y})$ циклоалкілен-", який використовується окремо або у комбінації, відноситься до двовалентно приєднаної циклоалкільної групи відповідно до наведеного вище визначення, яка містить від x до y атомів вуглецю. Переважно, точки приєднання будь-якої двовалентно приєднаної циклоалкільної групи відповідають 1,1-діільній, або 1,2-діільній схемі. Прикладами є циклопропан-1,1-дііл, циклопропан-1,2-дііл, та циклопентан-1,1-дііл; кращим є циклопропан-1,1-дііл.

Прикладами (C_{3-6}) циклоалкілокси є циклобутилокси та циклопентилокси.

Алкільовані аміногрупи $-N[(C_{1-4})алкіл]_2$, які використовуються у групах $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1}

являє собою $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, де R^{O4} являє собою $-N[(C_{1-4})алкїл]_2$; або, де R^{O1} являє собою $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкїл]_2$, є такими, що дві відповідні $(C_{1-4})алкїльні$ групи вибирають незалежно. Кращим прикладом такої аміногрупи $-N[(C_{1-4})алкїл]_2$ є $-N(CH_3)_2$.

Термін "гетероцикл", який використовується окремо або у комбінації, та якщо він явно не визначений більш широким або більш вузьким чином, відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що містить один або два (особливо, один) кільцеві гетероатоми, незалежно вибрані з азоту, сірки та кисню (особливо, один атом азоту, два атоми азоту, один атом азоту та один атом кисню, або один атом азоту та один атом сірки). Термін "(C_{x-y})гетероцикл" відноситься до такого гетероциклу, що містить від x до y кільцевих атомів. Гетероцикли не заміщені або заміщені, як це чітко визначено у конкретному випадку.

Термін "8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикл" відноситься до 5- або 6-членного ароматичного кільця, яке конденсоване з 5- або 6-членним неароматичним кільцем (особливо, до (C_{5-6}) гетероциклу відповідно до наведеного вище визначення), де зазначена конденсована кільцева система містить у сумі від одного до максимум чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки. Такий 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикл приєднаний до решти частини молекули через ароматичний кільцевий фрагмент. Переважною підгрупою такого "8-10-членного частково ароматичного конденсованого біциклічного гетероциклу" є фенільна група, яка конденсована з (C_{5-6}) гетероциклом відповідно до наведеного вище визначення. Прикладами є 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, та 2,3-дигідроізоіндоліл; та, на додаток до перерахованих раніше: 2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, 1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл. Вищезазначені групи є незаміщеними, моно- або дизаміщеними, де замісники незалежно вибирають з оксо, $(C_{1-6})алкїлу$, та $-(C_{0-3})алкїлен-COOR^{O3}$, де R^{O3} являє собою водень або $(C_{1-3})алкїл$ (особливо, метил); особливо замісники незалежно вибирають з оксо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу, де замісники переважно приєднані до конденсованого 5- або 6-членного неароматичного кільця. Оксозамісники переважно приєднані до кільцевого атому вуглецю, який знаходиться у альфа-положенні до кільцевого атому азоту. Кращими прикладами таких 8-10-членних частково ароматичних конденсованих біциклічних гетероциклічних груп є 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл; а також оксозаміщені гетероциклічні групи 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2-оксо-1,3-дигідроіндоліл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндоліл, 2-оксо-2,3-дигідробензооксазоліл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолініл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазиніл; де вищезазначені групи необов'язково несуть один (додатковий) замісник, незалежно вибраний з $(C_{1-6})алкїлу$, та $-(C_{0-3})алкїлен-COOR^{O3}$, де R^{O3} являє собою водень або $(C_{1-3})алкїл$ (особливо, метил). Окремими прикладами є 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл; та, на додаток до перерахованих раніше: 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл; кращими є 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, та 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл; та особливо 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл та 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл.

Щоб уникнути сумнівів, певні групи, що мають таутомерні форми, які вважаються переважно неароматичними, такі як, наприклад, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазолільні групи,

визначені у даній заявці як 8-10-членні частково ароматичні конденсовані біциклічні гетероциклільні групи, навіть незважаючи на те, що їх відповідну таутомерну форму (2-гідрокси-1Н-бензо[d]імідазоліл) також можна розглядати як 8-10-членну біциклічну гетероарильну групу.

Термін "арил", який використовується окремо або у комбінації, означає феніл або нафтил, особливо феніл. Вищезгадані арильні групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку.

Прикладами замісника Ar^1 , що являє собою феніл, є, особливо, ті, які щонайменше монозаміщені у пара-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули. Крім того, така група Ar^1 , що являє собою феніл, може нести один або два додаткові замісники, особливо, у одному або обох мета-положеннях відносно точки приєднання решти частини молекули. Відповідні замісники таких фенільних груп чітко визначені у конкретному випадку.

Термін "гетероарил", який використовується окремо або у комбінації, означає 5-10-членне моноциклічне або біциклічне ароматичне кільце, яке містить від одного до максимум чотирьох гетероатомів, кожен з яких незалежно вибраний з кисню, азоту та сірки. Прикладами таких гетероарильних груп є 5-членні гетероарильні групи, такі як фураніл, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіофеніл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл; 6-членні гетероарильні групи, такі як піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл; та 8-10-членні біциклічні гетероарильні групи, такі як індоліл, ізоіндоліл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотіофеніл, індазоліл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензотриазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл, тієнопіридиніл, хінолініл, ізохінолініл, нафтиридиніл, циннолініл, хіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, піразолопіримідиніл, піролопіразиніл, імідазопіридиніл, імідазопіридазиніл, та імідазотіазоліл. Вищезгадані гетероарильні групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку.

У випадку замісника Ar^1 , що являє собою "5- або 6-членний гетероарил", термін означає вищезгадані 5- або 6-членні групи, такі як, особливо, піридиніл, піримідиніл, піроліл, піразоліл, ізоксазоліл, тіазоліл або тіофеніл. Особливо, термін відноситься до 5-членних груп, таких як, особливо, тіазоліл або тіофеніл; зокрема тіофен-2-іл, тіофен-3-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, тіазол-5-іл. Кращим є тіофеніл, особливо тіофен-2-іл; або тіазоліл, особливо тіазол-2-іл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку.

У випадку замісника Ar^1 , що являє собою "8-10-членний біциклічний гетероарил", термін означає вищезгадані 8-10-членні гетероарильні групи. Особливо, термін відноситься до 9- або 10-членних гетероарильних груп, таких як, особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, та, на додаток до перерахованих раніше: піролопіридиніл, та імідазопіридиніл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку. Окремими прикладами є 1Н-індазол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-карбоксі-1Н-індазол-6-іл, 1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, 2-карбоксі-1Н-індол-5-іл, 7-карбоксі-1Н-індол-4-іл, 7-карбоксі-1-метил-1Н-індол-4-іл, 1Н-бензотриазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл та хінолін-6-іл. На додаток до перерахованих раніше, подальшими окремими прикладами є 1Н-індол-2-іл, 1Н-індол-3-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індазол-5-іл, 1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 3-метокси-1Н-індазол-6-іл, 6-метокси-1Н-індазол-5-іл, 5-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл. Кращими прикладами є 1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індазол-5-іл, 5-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл та 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл.

У випадку замісника $-(CH_2)_p-NET$, де p являє собою ціле число 0 або 1, та де NET являє собою 5- або 6-членний гетероарил, такий 5- або 6-членний гетероарил відповідає приведеному вище визначенню; особливо являє собою азот-вмісний 5- або 6-членний гетероарил, такий як, особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл або піразиніл. Вищезазначені групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку. Група $-(CH_2)_p-$ переважно відсутній, тобто p являє собою ціле число 0 та група NET безпосередньо приєднана до решти частини молекули. Окремими прикладами $-(CH_2)_p-NET$ є $-(CH_2)_0-NET$ групи 1Н-тетразол-5-іл, 1Н-піразол-1-іл, 1Н-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1Н-піразол-3-іл, 5-метил-1Н-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбоксі-1Н-піразол-3-іл, 1Н-імідазол-2-іл, 1Н-імідазол-4-іл, 3-метил-3Н-імідазол-4-іл, 2-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-

диметил-1H-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетил)тіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4H-[1,2,4]тріазол-3-іл, 1H-[1,2,4]тріазол-1-іл, 2-метил-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, та 6-метоксипіридазин-3-іл; а також $-(CH_2)_1$ -HET група піразол-1-ілметил. На додаток до перерахованих раніше, подальшими окремими прикладами є $-(CH_2)_0$ -HET групи 3H-імідазол-4-іл, 3H-[1,2,3]тріазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1H-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-метил-1H-імідазол-4-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметилоксазол-2-іл, а також піридин-2-іл. Щоб уникнути сумнівів, певні групи, що мають таутомерні форми, які переважно є ароматичними, такі як, наприклад, 3-гідроксиізоксазолільні групи, визначені у даній заявці як гетероарильні групи, навіть незважаючи на те, що їх відповідну таутомерну форму 3-оксо-2,3-дигідро-2H-ізоксазоліл також можна розглядати як неароматичну групу.

Термін "ціано" відноситься до групи -CN.

Термін "оксо" відноситься до групи =O, яка переважно приєднана до атому вуглецю або сірки у ланцюгу або кільці, як, наприклад, у випадку карбонільної групи $-(CO)-$, або сульфонільної групи $-(SO_2)-$.

Прикладами $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ груп, які використовуються як замісники Ar^1 , що є фенілом або 5- або 6-членним гетероарилом, є аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл, 2-оксопіролідин-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл та морфолін-4-іл. Подальшими прикладами є $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$; $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-O-CH_3$, $-N(CH_3)-CO-O-CH_3$, азетидин-1-іл, та піперидин-1-іл. Кращими прикладами замісників $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-3}) фторалкіл, або $-SO_2-(C_{1-4})$ алкіл", які використовуються як замісники групи Ar^1 , є те, де щонайменше один з R^{N1} та R^{N2} являє собою водень, такі як аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -етил, та (2,2,2-трифторетил)-аміно. Кращими прикладами замісників $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де R^{N1} являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкіл, $-CO-(C_{1-3})$ алкілен-ОН, або $-CO-O-(C_{1-3})$ алкіл", які використовуються як замісники групи Ar^1 , є те, де R^{N1} являє собою водень, метил, або етил; та R^{N2} незалежно являє собою $-CO-H$, $-CO-CH_3$, $-CO-C_2H_5$, $-CO-C_2H_4-OH$, або $-CO-O-CH_3$. Прикладами $-NR^{N1}R^{N2}$ кілець у замісниках $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4, 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки", які використовуються як замісники групи Ar^1 , є піролідин-1-іл, морфолін-4-іл, ізотіазолідин-2-іл, азетидин-1-іл та піперидин-1-іл; де згадані групи не заміщені або заміщені, як це чітко визначене у конкретному випадку. Окремими прикладами таких $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ груп є піролідин-1-іл, 2-оксопіролідин-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл, та морфолін-4-іл; а також азетидин-1-іл та піперидин-1-іл.

Прикладами групи $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, яка використовується як замісники групи Ar^1 , є уреїдо $(-NH-CO-NH_2)$ та 3-етилуреїдо $(-NH-CO-NH-C_2H_5)$.

Прикладами групи $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, яка використовується як замісники групи Ar^1 , є переважно групи, де щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень (або менше переважно метил). Окремими прикладами таких груп $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ є $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-O$ -метил, $-CO-NH-O$ -етил, $-CO-NH-O$ -ізопропіл, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, та $-CO-NH-O$ -бензил. Подальшими прикладами є $-CO-NH$ -ізопропіл та $-CO-NH-OH$, а також $-CO-N(CH_3)_2$.

Прикладами групи $-X^1-CO-R^{O1}$, яка використовується як замісники групи Ar^1 , є, особливо, представлені нижче групи:

X^1 являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -OH; (тобто $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -COOH); або

X^1 являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, або метокси); (тобто $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -CO-(C₁₋₄)алкокси (особливо, етоксикарбоніл, метоксикарбоніл)); або

X^1 являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -NH-SO₂-R^{S3}; де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл; (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₁₋₃)фторалкіл; феніл; або -NH₂; (тобто $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -CO-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою вищезгадані групи; особливо метил, етил, ізопропіл, циклопропіл, трифторметил, феніл, аміно; особливо $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-феніл, -CO-NH-SO₂-етил, або -CO-NH-SO₂-NH₂); або

X^1 являє собою (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂*, -O-CH(CH₃)*, -O-CH₂-CH₂*, -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂*, -NH-CH(CH₃)*), -S-CH₂*, -CF₂-, -CH=CH-, або -CH≡CH- [у одному підваріанті здійснення X^1 являє собою, особливо, -O-CH₂*, -NH-CH₂*, -S-CH₂*, або (C₁₋₃)алкілен]; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та R^{O1} являє собою -OH (тобто $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -X¹-COOH, де X^1 являє собою вищезгадані групи; особливо $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -O-CH₂-COOH або -NH-CH₂-COOH; а також -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, або -NH-CH(CH₃)-COOH); або

$-X^1$ являє собою -NH-CO-* або -CO-; де зірочка вказує на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та R^{O1} являє собою -OH (тобто $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -X¹-COOH, де X^1 являє собою вищезгадані групи; особливо $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -NH-CO-COOH, -CO-COOH); або

X^1 являє собою (C₃₋₅)циклоалкілен; та R^{O1} являє собою -OH; (тобто $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою (C₃₋₆)циклоалкіл, який монозаміщений COOH; особливо $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою 1-карбоксициклопропан-1-іл або 1-карбоксициклопентан-1-іл); або

X^1 являє собою прямий зв'язок; та R^{O1} являє собою -O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂; особливо $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою -CO-O-CH₂-COOH; або

де кожна група a), b), c), d), e), f) та g) утворює конкретний підваріант здійснення.

Сполуки формули (I), що містять групу "-X¹-CO-R^{O1}", де X^1 являє собою -CH=CH-, можуть знаходитися у E- або Z-конфігурації. Переважно такі групи знаходяться у E-конфігурації.

У випадках, коли група Ar¹ заміщена замісником, який містить групу карбонової кислоти -COOH (наприклад, у замісниках -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень; -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O3}, де R^{O3} являє собою водень; або у замісниках $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1} являє собою -OH, особливо у $-X^1-CO-R^{O1}$ групах a), d), e) та f), згаданий вище), така група карбонової кислоти може бути присутньою у формі пролікарської групи. Такі проліки включені у обсяг даного винаходу. У деяких випадках, сполуки, які містять такі пролікарські групи карбонової кислоти, можуть як такі проявляти біологічну активність на EP2 та/або EP4 рецептори, у той час як у інших випадках, такі сполуки, які містять такі пролікарські групи карбонової кислоти потребують (наприклад, ферментативного) розщеплення проліків для прояву біологічної активності на EP2 та/або EP4 рецептори. Проліки функціональної групи карбонової кислоти добре відомі у даній галузі техніки (див., наприклад, J. Rautio (ред.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, том 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag у Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. (ред.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

Окремими прикладами проліків, наприклад, придатних для $-X^1-COOH$ груп, є:

складноефірні групи $-X^1-CO-O-P^1$, де P¹ означає, наприклад, (C₁₋₄)алкіл; (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₁₋₃)фторалкіл; гідрокси-(C₂₋₄)алкіл; або (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, P¹ означає (C₁₋₄)алкіл, зокрема метил або етил);

групи $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₁₋₃)фторалкіл, феніл, -NH₂; (особливо, R^{S3} означає (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, або феніл; зокрема метил);

групи $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1} являє собою -O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂);

групи $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1} являє собою -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси (особливо, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл);

групи $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1} являє собою -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -CO-O-CH₂-CH₂-

$N(CH_3)_2$; та

групи $-X^1-CO-R^{O1}$, де R^{O1} являє собою 5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-.

Прикладами "гідрокси-(C_{1-4})алкільних" груп, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є гідроксиметил та 1-гідроксиетил.

5 Прикладом "дигідрокси-(C_{2-4})алкільних" груп, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є 1,2-дигідроксиетил.

Прикладом "гідрокси-(C_{2-4})алкокси" груп, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є 2-гідроксиетокси.

10 Прикладом "(C_{1-4})алкокси-(C_{2-4})алкокси" груп, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є 2-метоксиетокси.

Прикладами груп $-SO_2-R^{S1}$, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$.

15 Прикладами груп $"S-R^{S2}"$, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є метилсульфаніл, етилсульфаніл, н-пропілсульфаніл, ізопропілсульфаніл, ізобутилсульфаніл), циклобутилсульфаніл та (2-фторвініл)-сульфаніл.

Прикладом "(C_{1-4})алкокси-(C_{2-4})алкільних" груп є 2-метоксиетил.

Прикладом "гідрокси-(C_{2-4})алкокси" груп є 2-гідроксиетокси.

Прикладом "гідрокси-(C_{2-4})алкільних" груп є 2-гідроксиетил.

20 Прикладом $-CO-(C_{1-4})алкокси$ " груп, які використовуються як замісники групи Ar^1 , є етоксикарбоніл. Такі групи також можуть бути корисними як пролікарські групи відповідного $-COOH$ заміснику.

25 У випадках, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", тоді його слід розуміти як таке, що значить, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між $40\text{ }^\circ\text{C}$ та $80\text{ }^\circ\text{C}$, тоді це означає, що кінцеві точки $40\text{ }^\circ\text{C}$ та $80\text{ }^\circ\text{C}$ включені у діапазон; або якщо перемінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що перемінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

30 Якщо не використовують у відношенні температур, тоді термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 10% X до X плюс 10% X , та переважно до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 5% X до X плюс 5% X . У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від температури Y мінус $10\text{ }^\circ\text{C}$ до Y плюс $10\text{ }^\circ\text{C}$, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від Y мінус $5\text{ }^\circ\text{C}$ до Y плюс $5\text{ }^\circ\text{C}$. Крім того, термін "кімнатна температура", як використовується у даній заявці, відноситься до температури приблизно $25\text{ }^\circ\text{C}$.

35 Подальші варіанти здійснення даного винаходу представлені нижче:

2) Другий варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де R^3 являє собою водень.

3) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), де R^3 являє собою метил або трифторметил.

40 4) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 3), де R^{4a} та R^{4b} обидва являють собою водень.

5) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 4), де R^{5a} та R^{5b} обидва являють собою водень. Окремими сполуками формули (I) є сполуки, де R^{4a} та R^{4b} обидва являють собою водень; та R^{5a} та R^{5b} обидва являють собою водень.

6) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де Ar^1 являє собою

феніл, або 5- або 6-членний гетероарил (особливо 5-членний гетероарил, особливо тіофеніл або тіазоліл); де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним;

де один із зазначених замісників вибирають з

(C_{1-4})алкокси (особливо, метокси);

(C_{1-3})фторалкілу, де зазначений (C_{1-3})фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси (особливо, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетилу);

55 (C_{3-6})циклоалкілу, де зазначений (C_{3-6})циклоалкіл необов'язково монозаміщений аміно (особливо, 1-аміноциклопропілу);

(C_{3-6})циклоалкілу, де зазначений (C_{3-6})циклоалкіл необов'язково монозаміщений $-COOH$ (особливо, 1-карбоксициклопропілу, 1-карбоксициклопентилу); гідрокси;

$-X^1-CO-R^{O1}$, де

60 X^1 являє собою прямий зв'язок, $-O-CH_2^*$, $-NH-CH_2^*$, $-S-CH_2^*$, або (C_{1-3})алкілен; де зірочки

вказують на зв'язок, який приєднаний до $-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ групи; та

$\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-4})$ алкіл (особливо, етокси), або $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}3}$, де $\text{R}^{\text{S}3}$ являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом

кисню; (C_{1-3}) фторалкіл, феніл, або $-\text{NH}_2$;

[де у підваріанті здійснення така група $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою, особливо, $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-(\text{C}_{1-4})$ алкокси, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4})$ алкіл, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_{3-6})$ циклоалкіл, або $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -феніл; зокрема, така група $-\text{X}^1-\text{CO}-\text{R}^{\text{O}1}$ являє собою $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -циклопропіл, або $-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2$ -феніл];

$-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CN}$;

гідрокси- (C_{1-4}) алкілу (особливо, гідроксиметилу);

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 1); та де $\text{R}^{\text{N}1}$ та $\text{R}^{\text{N}2}$ незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, або (C_{3-6}) циклоалкіл; або $\text{R}^{\text{N}1}$ та $\text{R}^{\text{N}2}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ являє собою аміно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, 2-оксопіролідін-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідін-2-іл, або морфолін-4-іл);

$-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$, де $\text{R}^{\text{N}3}$ та $\text{R}^{\text{N}4}$ незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, гідрокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{1-3}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, диметиламіно- (C_{2-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси, гідрокси- (C_{2-4}) алкокси, або бензилокси (де переважно щонайменше один з $\text{R}^{\text{N}3}$ та $\text{R}^{\text{N}4}$ являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}3}\text{R}^{\text{N}4}$ є $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CO}-\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{метил}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{етил}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{ізопропіл}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{O}-\text{бензил}$);

$-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^{\text{N}5}\text{R}^{\text{N}6}$, де $\text{R}^{\text{N}5}$ та $\text{R}^{\text{N}6}$ незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл; (особливо, така група являє собою $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_2\text{H}_5$);

$-\text{SO}_2-\text{R}^{\text{S}1}$, де $\text{R}^{\text{S}1}$ являє собою гідрокси, (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил), або $-\text{NR}^{\text{N}7}\text{R}^{\text{N}8}$, де $\text{R}^{\text{N}7}$ та $\text{R}^{\text{N}8}$ незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл; (особливо, така група являє собою $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$)

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу, або

$-(\text{CH}_2)_p-\text{HET}$, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу (особливо, метилу), (C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси), $-\text{COOH}$, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилену, 2-карбоксиетилену, або $-\text{NR}^{\text{N}9}\text{R}^{\text{N}10}$, де $\text{R}^{\text{N}9}$ та $\text{R}^{\text{N}10}$ незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл (особливо, аміно, диметиламіно);

та решту один або два із зазначених замісників, якщо присутній(-і), незалежно вибирають з (C_{1-6}) алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);

(C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси);

(C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу);

(C_{1-3}) фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галогену (особливо, фтору або хлору);

(C_{3-6}) циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

(C_{3-6}) циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

нітро;

$-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де $\text{R}^{\text{N}1}$ та $\text{R}^{\text{N}2}$ незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-3}) фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил), або $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4})$ алкіл; або $\text{R}^{\text{N}1}$ та $\text{R}^{\text{N}2}$ разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки (особливо, така група $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -метил, $-\text{NH}-\text{SO}_2$ -етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідін-1-іл);

$-\text{S}-\text{R}^{\text{S}2}$, де $\text{R}^{\text{S}2}$ являє собою (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил), (C_{3-6}) циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл; або

фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном (особливо, 4-фторфенокси);

або Ar^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил (особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл; або піролопіридиніл, або імідазопіридиніл); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з

5 (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу); (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси); (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу); галогену; або –COOH;

або Ar^1 являє собою 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикліл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки (особливо, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл; або 2,3-дигідробензооксазол-6-іл, або 2,3-дигідробензооксазол-5-іл, або 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, або 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл, або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, або 1,2,3,4-тетрагідрофталазин-6-іл); де зазначений 8-10-членний гетероцикліл приєднаний до решти частини молекули через ароматичний кільцевий

фрагмент; де зазначений 8-10-членний гетероцикліл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо та (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу).

7) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де Ar^1 являє собою

20 феніл, або 5- або 6-членний гетероарил (особливо 5-членний гетероарил, особливо тіофеніл або тіазоліл); де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним;

де один із зазначених замісників вибирають з

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси);

25 (C₁₋₃)фторалкілу, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл незаміщений або монозаміщений гідрокси (особливо, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетилу);

(C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений аміно (особливо, 1-аміноциклопропілу);

30 (C₄₋₆)циклоалкілу, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси, або метокси (особливо, 3-фтороксетан-3-ілу, 3-гідроксиоксетан-3-ілу, 3-метоксиоксетан-3-ілу);

гідрокси;

-B(OH)₂;

2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксиетилу;

35 -X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен* (особливо, -O-CH₂*, -O-CH(CH₃)*, -O-CH₂-CH₂*), -NH-(C₁₋₃)алкілен* (особливо, -NH-CH₂*, -NH-CH(CH₃)*), -S-CH₂*, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO*, -CO-, або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

40 R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл або -NH₂;

45 -O-фенілу;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси; або

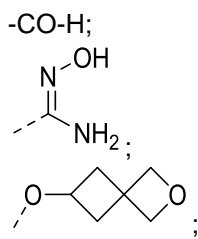
-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкілу]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);

50 (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

[де зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-феніл, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-етил, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-етил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-етил, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-феніл, 1-карбоксициклопропан-1-іл, 1-карбоксициклопентан-1-іл];

-CO-CH₂-CN;

60 -CO-CH₂-OH;

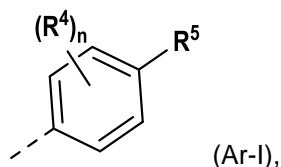


- 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу;
 5 гідрокси-(C₁₋₄)алкілу (особливо, гідроксиметилу, 1-гідроксиетилу);
 дигідрокси-(C₂₋₄)алкілу (особливо, 1,2-дигідроксиетилу);
 гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);
 (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-метоксиетокси);
 10 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1; та, де
 R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл, або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N1} та R^{N2} являє собою водень);
 або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-
 Н, -CO-(C₁₋₃)алкіл, -CO-(C₁₋₃)алкілен-ОН, або -CO-O-(C₁₋₃)алкіл;
 15 або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне
 насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене
 кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо
 по кільцевому атому сірки;
 20 (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно,
 пропіламіно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил,
 циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-етил, або (2,2,2-
 трифторетил)-аміно; або -CH₂-NH-SO₂-CH₃; або -NH-CO-Н, -N(C₂H₅)-CO-Н, -NH-CO-C₂H₅, -NH-
 CO-CH₂-CH₂-ОН, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; або піролідин-1-іл, 2-оксопіролідин-1-іл,
 1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл, морфолін-4-іл, азетидин-1-іл, або піперидин-1-іл);
 25 -CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)
 алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідрокси-(C₂₋₄)алкокси,
 бензилокси, або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та
 де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -
 CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃,
 30 -CO-NH-O-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-
 ізопропіл або -CO-NH-OH);
 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл; (особливо,
 така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);
 -SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та
 35 R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл; (особливо, така група являє собою -SO₂-
 CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-ОН, -SO₂-NH-CH₃);
 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-
 [1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-ілу (охоплюючи його
 таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);
 40 бензооксазол-2-ілу; або
 -(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де HET являє собою 5-
 або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно-
 або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)
 алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-карбоксиетилу,
 45 (C₃₋₅)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють
 собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, диметиламіно); (особливо, така група -(CH₂)_p-
 HET являє собою 1H-тетразол-5-іл, 1H-піразол-1-іл, 1H-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-
 метил-1H-піразол-3-іл, 5-метил-1H-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1H-піразол-
 3-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, 3-метил-3H-імідазол-4-іл, 2-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-
 50 диметил-1H-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-
 [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-
 метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-
 карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетил)тіазол-4-іл,
 ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-
 55 іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-
 метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-

- аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл, 1Н-[1,2,4]тріазол-1-іл, 2-метил-2Н-[1,2,4]тріазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл, 5-піразол-1-ілметил, 1Н-імідазол-4-іл, 3Н-[1,2,3]тріазол-4-іл, 5-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-метил-1Н-імідазол-4-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметиллоксазол-2-іл, або піридин-2-іл);
- та решту один або два із зазначених замісників, якщо присутній(-і), незалежно вибирають з
- (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);
- (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);
- (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу);
- (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);
- галогену (особливо, фтору або хлору);
- (C₃₋₆)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);
- (C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);
- гідрокси;
- нітро;
- (CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил), або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл);
- S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил), (C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл; або
- фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном (особливо, 4-фторфенокси);
- або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил (особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотріазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, піролопиридиніл, або імідазопіридиніл); де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з
- (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу); (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси); (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу); галогену; та -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил); (особливо, такий 8-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1Н-індазол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-карбоксі-1Н-індазол-6-іл, 1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, 2-карбоксі-1Н-індол-5-іл, 7-карбоксі-1Н-індол-4-іл, 7-карбоксі-1-метил-1Н-індол-4-іл, 1Н-бензотріазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індол-3-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індазол-5-іл, 1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 3-метокси-1Н-індазол-6-іл, 6-метокси-1Н-індазол-5-іл, 5-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, або 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл; переважно такий 8-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індазол-5-іл, 5-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 6-карбоксі-1Н-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл або 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл);
- або Ar¹ являє собою 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикліл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки (особливо, 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1Н-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1Н-індазоліл, 2,3-дигідро-1Н-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 2,3-дигідробензооксазоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, або 1,2,3,4-тетрагідрофалазиніл); де зазначений 8-10-членний гетероцикліл приєднаний до решти частини молекули через ароматичний кільцевий фрагмент; де зазначений 8-10-членний гетероцикліл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу), та -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O3}, де R^{O3} являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл; (особливо, такий 8-10-членний частково ароматичний

конденсований біциклічний гетероцикліт являє собою 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл, 2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, або 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл; переважно така група (Ar-III) являє собою 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл або 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл).

8) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де Ar¹ являє собою фенільну групу структури (Ar-I):



де R⁵ являє собою:

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси);
 (C₁₋₃)фторалкіл, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси-групою (особливо, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил);
 (C₃₋₆)циклоалкіл, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково монозаміщений аміно-групою (особливо, 1-аміноциклопропіл);
 (C₃₋₆)циклоалкіл, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково монозаміщений –COOH (особливо, 1-карбоксициклопропіл, 1-карбоксициклопентил);

гідрокси;
 -X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, -O-CH₂*, -NH-CH₂*, -S-CH₂*, або (C₁₋₃)алкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою -OH, -O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси), або -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₁₋₃)фторалкіл, феніл або -NH₂;

[де у підваріанті здійснення така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою, особливо, -COOH, -CO-(C₁₋₄)алкокси, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-(C₁₋₄)алкіл, -CO-NH-SO₂-(C₃₋₆)циклоалкіл, або -CO-NH-SO₂-феніл; зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, або -CO-NH-SO₂-феніл];

-CO-CH₂-CN;
 гідрокси-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил);

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 1); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, або (C₃₋₆)циклоалкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, 2-оксопіролідін-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідін-2-іл або морфолін-4-іл);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідрокси-(C₂₋₄)алкокси, або бензилокси; (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-

NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

5 -SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, така група являє собою -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, або

10 -(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилю, 2-карбоксиетилю, або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, диметиламіно); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET являє собою 1H-тетразол-5-іл, 1H-піразол-1-іл, 1H-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1H-піразол-3-іл, 5-метил-1H-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1H-піразол-3-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, 3-метил-3H-імідазол-4-іл, 2-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетилтіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4H-[1,2,4]тріазол-3-іл, 1H-[1,2,4]тріазол-1-іл, 2-метил-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметил-амінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл або піразол-1-ілметил);

30 та (R⁴)_n являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто n являє собою ціле число 0, 1, або 2), незалежно вибрані з

(C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокс);

35 (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галогену (особливо, фтору або хлору);

(C₃₋₆)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

40 гідрокси;

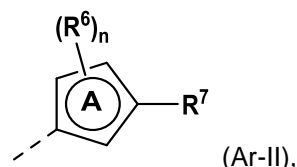
нітро;

45 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил), або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл);

50 -S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, ізобутил), (C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл; або

фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном (особливо, 4-фторфенокси);

або Ar¹ являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



55 де у (Ar-II) кільці A являє собою 5-членне гетероарильне кільце (де цілком зрозуміло, що у (Ar-II) замісник R⁷ приєднаний у мета-положенні відносно точки приєднання решти частини

молекули) (особливо тіофенільне або тіазолільне кільце; особливо тіофен-2-іл, де R^7 приєднаний у положенні 5, або тіазол-2-іл, де R^7 приєднаний у положенні 5);

де

R^7 являє собою

5 (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси);

(C₃₋₆)циклоалкіл, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково монозаміщений аміно (особливо, 1-аміноциклопропіл);

(C₃₋₆)циклоалкіл, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково монозаміщений –COOH (особливо, 1-карбоксициклопропіл, 1-карбоксициклопентил);

10 гідрокси;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, -O-CH₂*, -NH-CH₂*, -S-CH₂*, або (C₁₋₃)алкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою -OH, -O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокс), або -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє

15 собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню; (C₁₋₃)фторалкіл, феніл, або -NH₂;

[де у підваріанті здійснення така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою, особливо, -COOH, -CO-(C₁₋₄)алкокси, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-(C₁₋₄)алкіл, -CO-NH-SO₂-(C₃₋₆)циклоалкіл, або -CO-NH-SO₂-феніл; зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, або -CO-NH-SO₂-феніл];

-CO-CH₂-CN;

гідрокси-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил);

25 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 1); та де R^{N1} та R^{N2}

незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, або (C₃₋₆)циклоалкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, амінометил, метиламінометил, ізобутиламінометил, циклопропіламінометил, циклобутиламінометил, (2-метоксиетил)амінометил, 2-оксопіролідін-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідін-2-іл, або морфолін-4-іл);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, або гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо,

40 така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, така група являє собою -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл; або

45 5- або 6-членний гетероарил (особливо 5-членний гетероарил, особливо 1H-тетразол-5-іл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилю, 2-карбоксиетилю, або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, диметиламіно);

50 и (R⁶)_n являє собою один необов'язковий замісник (тобто n являє собою ціле число 0, або 1), незалежно вибраний з

(C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокс, пропокс, ізопрокс, бутокси, ізобутокси);

55 (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галогену (особливо, фтору або хлору);

(C₃₋₆)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

60 гідрокси;

$-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-3}) фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил), або $-SO_2-(C_{1-4})$ алкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить

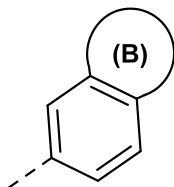
один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл); та

$-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил),

($C_{3-6})$ циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл; або Ar^1 являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил (особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл; або піролопиридиніл, або імідазопіридиніл); де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно

вибирають з (C_{1-4}) алкілу (особливо, метилу); (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу); або $-COOH$ (особливо, така група являє собою 1H-індазол-6-іл, 1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метил-1H-індазол-6-іл, 3-карбокси-1H-індазол-6-іл, 1H-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, 2-карбокси-1H-індол-5-іл, 7-карбокси-1H-індол-4-іл, 7-карбокси-1-метил-1H-індол-4-іл, 1H-бензотриазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл);

або Ar^1 являє собою групу структури (Ar-III):

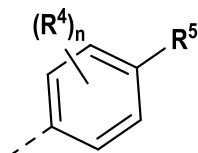


(Ar-III),

де кільце (B) являє собою неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню (особливо переважно така група (Ar-III) являє собою 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл; або 2,3-дигідробензооксазол-6-іл, або 2,3-дигідробензооксазол-5-іл, або 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, або 1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл, або 1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл, або 1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл); де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо та (C_{1-6}) алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу) (особливо, така група (Ar-III) являє собою 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, або 2-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл).

9) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де Ar^1 являє собою

фенільну групу структури (Ar-I):



(Ar-I),

де R^5 являє собою;

(C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси);

(C_{1-3}) фторалкіл, де зазначений (C_{1-3}) фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси (особливо, 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил);

(C_{3-6}) циклоалкіл, де зазначений (C_{3-6}) циклоалкіл незаміщений або монозаміщений аміно

1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл, морфолін-4-іл, азетидин-1-іл, або піперидин-1-іл);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідрокси-(C₂₋₄)алкокси, бензилокси, або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-ізопропіл, або -CO-NH-OH);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, така група являє собою -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (охоплюючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);

бензооксазол-2-іл; або

-(CH₂)_p-HET, де p являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл або піразиніл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилю, 2-карбоксиетилю, (C₃₋₅)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, метиламіно, диметиламіно); (особливо, така група -(CH₂)_p-HET являє собою 1H-тетразол-5-іл, 1H-піразол-1-іл, 1H-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1H-піразол-3-іл, 5-метил-1H-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1H-піразол-3-іл, 1H-імідазол-2-іл, 1H-імідазол-4-іл, 3-метил-3H-імідазол-4-іл, 2-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1H-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетил)тіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4H-[1,2,4]триазол-3-іл, 1H-[1,2,4]триазол-1-іл, 2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл, піразол-1-ілметил, 1H-імідазол-4-іл, 3H-[1,2,3]триазол-4-іл, 5-метил-1H-імідазол-4-іл, 1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1H-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1H-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1H-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-метил-1H-імідазол-4-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметилоксазол-2-іл або піридин-2-іл);

та (R⁴)_n являє собою один або два необов'язкові замісники (тобто n являє собою ціле число 0, 1 або 2), незалежно вибрані з

(C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);

(C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галогену (особливо, фтору або хлору);

(C₃₋₆)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

нітро;

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил), або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо

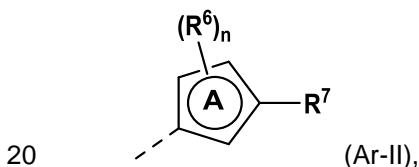
по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл);

5 $-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутіл), (C_{3-6}) циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл; або
фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном (особливо, 4-фторфенокси);
[де, особливо, $(R^4)_n$ відсутній, або $(R^4)_n$ являє собою один або два замісники, де один із
зазначених замісників є таким, як визначено вище, та інший, якщо присутній, являє собою фтор
або хлор];

10 або R^5 являє собою водень, та $(R^4)_n$ являє собою один або два замісника (тобто n являє собою ціле число 1 або 2), де

один із зазначених замісників вибирають з 1H-піразол-1-ілу, та $-X^1-COOH$, де X^1 являє собою
прямий зв'язок, (C_{1-3}) алкілен (особливо, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), або $-O-(C_{1-3})$ алкілен-* (особливо, $-O-$
 CH_2- *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до $-COOH$ групи [де,
15 зокрема, така група $-X^1-COOH$ являє собою $-COOH$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-$
 $COOH$];

та інший із зазначених замісників, якщо присутній, вибирають з (C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси); та $-S-(C_{1-4})$ алкілу (особливо, $-S$ -метилу, $-S$ -етилу, $-S$ -н-пропілу);
або Ar^1 являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



де у (Ar-II) кільці A являє собою 5-членне гетероарильне кільце (де цілком ясно, що у (Ar-II)
замісник R^7 приєднаний у мета-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули)
(особливо тіофенільне або тіазолільне кільце; особливо тіофен-2-іл, де R^7 приєднаний у
положенні 5, або тіофен-2-іл, де R^7 приєднаний у положенні 4; або тіазол-2-іл, де R^7 приєднаний
25 у положенні 5);

де
 R^7 являє собою

(C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси);
 (C_{1-3}) фторалкіл, де зазначений (C_{1-3}) фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси (особливо,
30 2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил);

(C_{3-6}) циклоалкіл, де зазначений (C_{3-6}) циклоалкіл незаміщений або монозаміщений аміно
(особливо, 1-аміноциклопропіл);

(C_{4-6}) циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C_{4-6}) циклоалкіл, який
містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси або метокси
35 (особливо, 3-фтороксетан-3-іл, 3-гідроксиоксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл);

гідрокси;

2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксиетил;

$-X^1-CO-R^{O1}$, де

X^1 являє собою прямий зв'язок, (C_{1-3}) алкілен (особливо, $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкілен-*
40 (особливо, $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкілен-* (особливо, $-NH-CH_2-$ *, $-NH-$
 $CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-CH\equiv CH-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$, або (C_{3-5}) циклоалкілен; де
зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до $-CO-R^{O1}$ групи; та

R^{O1} являє собою

$-OH$;

45 $-O-(C_{1-4})$ алкіл (особливо, етокси, метокси);

$-NH-SO_2-R^{S3}$, де R^{S3} являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл
необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкілен, де (C_{3-6}) циклоалкіл
необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{1-3}) фторалкіл, феніл, або $-NH_2$;

$-O$ -феніл;

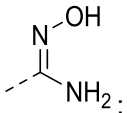
50 $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C_{1-4}) алкокси, або $-N[(C_{1-4})$ алкіл] $_2$;

$-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, де R^{O5} являє собою (C_{1-4}) алкіл або (C_{1-4}) алкокси; або

$-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})$ алкіл] $_2$ (особливо, $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);

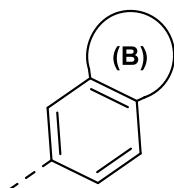
(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

[де зокрема, така група $-X^1-CO-R^{O1}$ являє собою $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-$
55 CH_2-COOH , $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропіл, $-CO-NH-SO_2-$
феніл, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -етил, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-$

- N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-етил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-етил, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-феніл, 1-карбоксиклопропан-1-іл, 1-карбокси-циклопентан-1-іл];
- CO-CH₂-CN;
-CO-CH₂-OH;
-CO-H;
- 
- 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;
гідрокси-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил, 1-гідроксиетил);
дигідрокси-(C₂₋₄)алкіл (особливо, 1,2-дигідроксиетил);
гідрокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-гідроксиетокси);
(C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси (особливо, 2-метоксиетокси);
- NR^{N1}R^{N2}, де
R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл, або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл (де переважно щонайменше один з R^{N1} та R^{N2} являє собою водень);
або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-
- H, -CO-(C₁₋₃)алкіл, -CO-(C₁₋₃)алкілен-ОН, або -CO-O-(C₁₋₃)алкіл;
або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки;
- (особливо, така група -NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або -CH₂-NH-SO₂-метил; або -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; або піролідин-1-іл, 2-оксопіролідин-1-іл, 1,1-діоксоізотіазолідин-2-іл, морфолін-4-іл, азетидин-1-іл або піперидин-1-іл);
- CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідрокси-(C₂₋₄)алкокси, бензилокси, або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-ізопропіл, або -CO-NH-OH);
- NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);
- SO₂-R^{S1}, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил), або -NR^{N7}R^{N8}, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, така група являє собою -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);
- 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (охоплюючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);
- НЕТ, де НЕТ являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо, оксазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, піридиніл, піримідиніл, піридазиніл, або піразиніл, особливо тетразоліл, або ізоксазоліл), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилену, 2-карбоксиетилену, (C₃₋₅)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, диметиламіно); (особливо, така група НЕТ являє собою 1Н-тетразол-5-іл, 1Н-піразол-1-іл, 1Н-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1Н-піразол-3-іл, 5-метил-1Н-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1Н-піразол-3-іл, 1Н-імідазол-2-іл, 1Н-імідазол-4-іл, 3-метил-3Н-імідазол-4-іл, 2-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-

- іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетилтіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл, 1Н-[1,2,4]тріазол-1-іл, 2-метил-2Н-[1,2,4]тріазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламінопіримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл, піразол-1-ілметил, 1Н-імідазол-4-іл, 3Н-[1,2,3]тріазол-4-іл, 5-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-метил-1Н-імідазол-4-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметилоксазол-2-іл, або піридин-2-іл; особливо НЕТ являє собою 1Н-тетразол-5-іл або 3-гідроксиізоксазол-5-іл);
- 15 та $(R^6)_n$ являє собою один необов'язковий замісник (тобто n являє собою ціле число 0, або 1), незалежно вибраний з
- (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);
- (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);
- 20 (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу);
- (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);
- галогену (особливо, фтору або хлору);
- (C₃₋₆)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);
- (C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);
- 25 гідрокси;
- піридинілу;
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₂₋₃)фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил), або -SO₂-(C₁₋₄)алкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом,
- 30 до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки; (особливо, така група $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-етил, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл); та
- 35 -S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил), (C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл;
- [де, якщо присутній, такий замісник R⁶, особливо, приєднаний у іншому мета-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули, тобто, особливо, кільце А являє собою тіофен-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 5 та R⁶ приєднаний у положенні 4, або тіофен-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 4 та R⁶ приєднаний у положенні 5; або тіазол-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 5 та R⁶ приєднаний у положенні 4)];
- 40 або Ar¹ являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил (особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотріазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, піролопіридиніл, або імідазопіридиніл); де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу); (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси); (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу); (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену; ціано; гідрокси, або -
- 45 (C₀₋₃)алкілен-COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил); (особливо, такий 9-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1Н-індазол-6-іл, 1-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-метил-1Н-індазол-6-іл, 3-карбокси-1Н-індазол-6-іл, 1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1-метил-1Н-індол-5-іл, 2-карбокси-1Н-індол-5-іл, 7-карбокси-1Н-індол-4-іл, 7-карбокси-1-метил-1Н-індол-4-іл, 1Н-бензотріазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індол-3-іл, 1Н-індол-4-іл, 1Н-індазол-5-іл, 1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-3-іл, 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-метил-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 3-метокси-1Н-індазол-6-іл, 6-метокси-1Н-індазол-5-іл, 5-карбокси-1Н-індол-2-іл, 6-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-
- 50 (метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл, або 6-(метоксикарбоніл)-1Н-індол-2-іл; переважно такий 9-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1Н-бензоімідазол-5-іл, 1Н-індол-6-іл, 1Н-індол-5-іл, 1Н-індол-2-іл, 1Н-індазол-5-іл, 5-карбокси-1Н-індол-2-іл, 6-карбокси-1Н-індол-2-іл, 5-
- 60

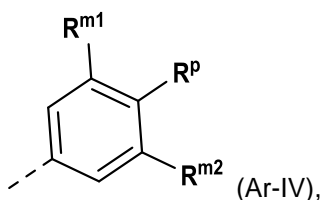
(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл або 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл);
або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III):



(Ar-III),

де кільце (B) являє собою неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільною
5 групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню
(особливо переважно така група (Ar-III) являє собою 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-
індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-
бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 2,3-
10 дигідробензооксазоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, або 1,2,3,4-
тетрагідрофалазиніл); де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або
дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу,
пропілу, бутилу, ізобутилу) та -(C₀₋₃)алкілен-COOR⁰³, де R⁰³ являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл
(особливо, така група (Ar-III) являє собою 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл,
15 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-
індазол-6-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазол-6-
іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-
дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-
5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-
20 оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-ізобутил-1-оксо-2,3-
дигідроізоіндол-5-іл, 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-
дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-метил-3-оксо-2,3-
дигідро-1H-індазол-6-іл, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-
тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл, 1-оксо-1,2,3,4-
тетрагідроізохінолін-6-іл, або 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл; переважно така група
25 (Ar-III) являє собою 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-
дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-
тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл або 1-оксо-1,2,3,4-
тетрагідроізохінолін-6-іл).

10) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів
30 здійснення 1) - 5), де Ar¹ являє собою
фенільну групу структури (Ar-IV):



(Ar-IV),

де
R^p являє собою:

35 гідрокси;
-COOH;
-CO-CH₂-CN;
-CO-(C₁₋₄)алкокси (особливо, -CO-O-етил);
-CO-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл; (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)
40 алкіл; (C₁₋₃)фторалкіл, феніл, або -NH₂ (особливо, R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл або циклопропіл,
зокрема метил, ізопропіл або циклопропіл);
-X¹-CH₂-COOH, де X¹ являє собою O, або NH (особливо, -O-CH₂-COOH, або -NH-CH₂-
COOH);
гідрокси-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил);
45 -CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)
алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, або гідрокси-(C₂₋₄)
алкокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими
прикладми такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-
метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-

$C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$;

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл (особливо, така група являє собою $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

5 $-SO_2-R^{S1}$, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил), або $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл (особливо, така група являє собою $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$);

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл;

тетразоліл (особливо, 1H-тетразол-5-іл); або

10 5- або 6-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, піридинілу, піримідинілу, піридазинілу або піразинілу; де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси), $-COOH$, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-карбоксиетилу, або $-NR^{N9}R^{N10}$, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл (особливо, аміно, диметиламіно);

R^{m1} являє собою

водень;

(C_{1-6}) алкіл (особливо, метил, етил, пропіл, ізобутил, 1-метилпропан-1-іл, трет-бутил, 3-метилбутил);

20 (C_{1-4}) алкокси (особливо, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси);

(C_{1-3}) фторалкіл (особливо, трифторметил);

(C_{1-3}) фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галоген (особливо, хлор або фтор);

(C_{3-6}) циклоалкіл (особливо, циклопропіл);

25 (C_{3-6}) циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

30 $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1 (особливо, 0); та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C_{1-3}) алкіл (особливо, метил, етил), або (C_{2-3}) фторалкіл (особливо, 2,2,2-трифторетил); або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють піролідинільне кільце (особливо, така група $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, або (2,2,2-трифторетил)-аміно; або піролідин-1-іл); або

$-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил), або (C_{3-6}) циклоалкіл (особливо, циклобутил);

та R^{m2} являє собою

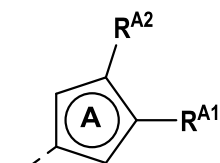
35 водень; або

(C_{1-6}) алкіл (особливо, метил, етил);

(C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси, етокси); або

галоген (особливо, хлор або фтор);

або Ar^1 являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-V):



40 (Ar-V),

де у (Ar-V) кільці А являє собою тіофенільне або тіазолільне кільце (особливо, тіофен-2-іл, або тіазол-2-іл);

(де цілком зрозуміло, що у (Ar-V) замісник R^{A1} приєднаний у мета-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули, особливо у випадку, якщо кільце А являє собою тіофен-2-іл, у положенні 5 такого тіофен-2-ілу),

45 де R^{A1} являє собою

$-COOH$;

тетразоліл (особливо, 1H-тетразол-5-іл);

$-CO-(C_{1-4})$ алкокси (особливо, $-CO-O$ -етил);

50 $-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, де R^{S3} являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл; (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкіл; (C_{1-3}) фторалкіл, феніл, або $-NH_2$ (особливо, R^{S3} являє собою (C_{1-4}) алкіл або циклопропіл, зокрема метил, ізопропіл або циклопропіл);

$-X^1-CH_2-COOH$, де X^1 являє собою О, або NH (особливо, $-O-CH_2-COOH$, або $-NH-CH_2-COOH$); або

55 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, гідрокси- $(C_{2-}$

4) алкіл, або (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл; (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃);

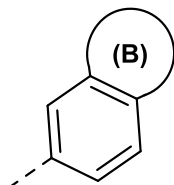
та R^{A2} являє собою

- 5 водень;
 (C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил);
 (C₁₋₄)алкокси (особливо, етокс, пропокс, ізопропокс, бутокс);
 (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);
 галоген (особливо, фтор або хлор); або

10 гідрокс;

або Ar¹ являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-4-ілу, 1H-індол-6-ілу, індазол-6-ілу, 1H-бензоімідазол-5-ілу, 1H-бензотриазол-5-ілу, хіноксалін-6-ілу, ізохінолін-7-ілу, та хінолін-6-іла; де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу) або -COOH (особливо, такий гетероарил являє собою 1H-індазол-6-іл, 1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-карбокси-1H-індазол-6-іл, 1H-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-5-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, 7-карбокси-1H-індол-4-іл, 1H-бензотриазол-5-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл або хінолін-6-іл);

або Ar¹ являє собою групу структури (Ar-III):

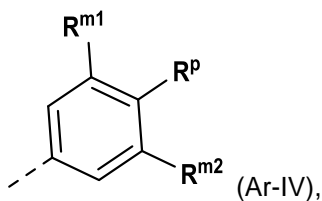


(Ar-III),

де кільце (B) являє собою неароматичне 5-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить один або два кільцеві атоми азоту; де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо та (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу) (особливо, така група (Ar-III) являє собою 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл).

11) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де Ar¹ являє собою

фенільну групу структури (Ar-IV):



(Ar-IV),

де

R^p являє собою:

(C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси або метокси (особливо, 3-фтороксетан-3-іл, 3-гідроксиоксетан-3-іл, 3-метоксиоксетан-3-іл);

гідрокс;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-, -CO-, або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою

-OH;

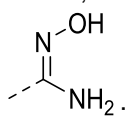
-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокс, метокс);

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл

необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл, або -NH₂;
 -O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;
 -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси; або
 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);

5 (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

[де, зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-феніл, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-етил, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-етил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-етил, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-феніл, 1-карбоксициклопропан-1-іл, 1-карбокси-циклопентан-1-іл];
 -CO-H;



15

2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

-NR^{N1}R^{N2}, де

R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл, або -CO-(C₁₋₃)алкілен-ОН;

20 (особливо, така група -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} являє собою -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-ОН, або -NH-CO-O-CH₃);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-ізопропіл, або -CO-NH-ОН);

25 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

30 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (охоплюючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);

НЕТ, де НЕТ являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо, 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, імідазолілу, піразолілу, триазолілу, та тетразолілу; або 6-членний гетероарил, вибраний з піридинілу, піримідинілу, піридазинілу та піразинілу), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-карбоксиетилу, (C₃₋₅)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, метиламіно, диметиламіно) (особливо, замісники незалежно вибирають з (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), та гідрокси); (зокрема, така група НЕТ являє собою 1Н-тетразол-5-іл, 1Н-піразол-1-іл, 1Н-піразол-3-іл, 3-метилпіразол-1-іл, 1-метил-1Н-піразол-3-іл, 5-метил-1Н-піразол-3-іл, 3,5-диметилпіразол-1-іл, 4-карбокси-1Н-піразол-3-іл, 1Н-імідазол-2-іл, 1Н-імідазол-4-іл, 3-метил-3Н-імідазол-4-іл, 2-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-2-іл, [1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл, 3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, ізотіазол-5-іл, тіазол-2-іл, тіазол-4-іл, 4-метилтіазол-2-іл, 2-метилтіазол-4-іл, 2-аміно-5-метилтіазол-4-іл, 4,5-диметилтіазол-2-іл, 4-карбокситіазол-2-іл, 2-карбокситіазол-4-іл, 2-гідрокситіазол-4-іл, 2-аміно-2-оксоетилтіазол-4-іл, ізоксазол-3-іл, ізоксазол-5-іл, 3-аміноізоксазол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 3-метилізоксазол-5-іл, 4-метилізоксазол-5-іл, 4-карбокси-3-метилізоксазол-5-іл, оксазол-5-іл, 2-амінооксазол-5-іл, 2-метилоксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-оксазол-5-іл, 2-(2-карбоксиетил)-4-метилоксазол-5-іл, 5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл, 4Н-[1,2,4]триазол-3-іл, 1Н-[1,2,4]триазол-1-іл, 2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-іл, піридин-2-іл, 4-фторпіридин-2-іл, піримідин-2-іл, 5-фторпіримідин-2-іл, 5-метоксипіримідин-2-іл, 4-метоксипіримідин-2-іл, 6-метоксипіримідин-4-іл, 6-диметиламіно-піримідин-4-іл, піразин-2-іл, 6-метоксипіразин-2-іл, 6-метоксипіридазин-3-іл, піразол-1-ілметил, 1Н-імідазол-4-іл, 3Н-[1,2,3]триазол-4-іл, 5-метил-1Н-імідазол-4-іл, 1,2-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1Н-імідазол-4-іл, 2-циклопропіл-1-

метил-1Н-імідазол-4-іл, оксазол-2-іл, 4,5-диметилноксазол-2-іл, або піридин-2-іл; особливо НЕТ являє собою 1Н-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 1Н-імідазол-4-іл, 5-метил-1Н-імідазол-4-іл, 2,5-диметил-1Н-імідазол-4-іл);

R^{m1} являє собою

- 5 (C₁₋₆)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил);
(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси);
(C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил);
(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, 2,2,2-трифторетокси);
галоген (особливо, фтор або хлор);

- 10 (C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклопропіл);
(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);
-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, або (C₃₋₆)циклоалкіл;
(особливо, така група -NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно або пропіламіно);
або

- 15 -S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил),
(C₃₋₆)циклоалкіл (особливо, циклобутил), або 2-фторвініл; та

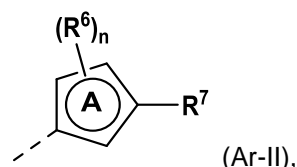
R^{m2} являє собою водень, фтор, або хлор;

або R^p являє собою водень;

- 20 R^{m1} являє собою 1Н-піразол-1-іл; або -X¹-COOH, де X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), або -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-*),
де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -COOH групи [де, зокрема, така група -X¹-COOH являє собою -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH];

та R^{m2} являє собою водень, (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси); або -S-
(C₁₋₄)алкіл (особливо, -S-метил, -S-етил, -S-н-пропіл);

- 25 або Ar¹ являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



де у (Ar-II) кільце А являє собою тіофенільне або тіазолільне кільце (де цілком зрозуміло, що у (Ar-II) замісник R⁷ приєднаний в мета-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули) (особливо, кільце А являє собою тіофен-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 5, або тіофен-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 4; або тіазол-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 5);

де

R⁷ являє собою

3-гідроксиоксетан-3-іл;

гідрокси;

- 35 2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксиетил;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен (особливо, -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-*, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)алкілен-* (особливо, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-*), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -CH≡CH-, -NH-CO-, -CO-, або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою:

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);

- 45 -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл, або -NH₂;

-O-феніл;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси, або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси; або

- 50 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ (особливо, -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);

(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

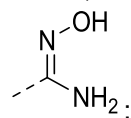
[де зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-NH-SO₂-феніл, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-етил, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-CO-N(CH₃)₂, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метил-O-CO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-етил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH,

-CH=CH-COOH, -CH≡CH-CO-O-етил, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-феніл, 1-карбоксиклопропан-1-іл, 1-карбоксиклопентан-1-іл];

-CO-CH₂-OH;

5

-CO-H;



гідрокс-(C₁₋₄)алкіл (особливо, гідроксиметил, 1-гідроксиетил);

-NR^{N1}R^{N2}, де

R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, або (C₃₋₆)циклоалкіл (де переважно

10

щонайменше один з R^{N1} та R^{N2} являє собою водень);

або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл, або -CO-(C₁₋₃)алкілен-OH;

(особливо, така група -NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, або -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH, або -NH-CO-O-CH₃);

15

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідрокси-(C₂₋₄)алкокси, бензилокси, або гідрокси (де переважно щонайменше один з R^{N3} та R^{N4} являє собою водень; та

де окремими прикладами такої групи -CO-NR^{N3}R^{N4} є -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -

20

CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-етил, -CO-NH-O-ізопропіл, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, або -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-

ізопропіл, або -CO-NH-OH);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, така група являє собою -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

25

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл (охоплюючи його таутомерну

форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл); або

НЕТ, де НЕТ являє собою 5- або 6-членний гетероарил (особливо, 5-членний гетероарил, вибраний з оксазолілу, ізоксазолілу, оксадіазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу,

30

імідазолілу, піразолілу, триазолілу, та тетразолілу; або 6-членний гетероарил, вибраний з піридинілу, піримідинілу, піридазинілу, та піразинілу, особливо тетразолілу, імідазолоілу, або ізоксазолілу), де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або

дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси), -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-карбоксиетилу,

35

(C₃₋₅)циклоалкілу (особливо, циклопропілу), або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл (особливо, аміно, диметиламіно) (особливо, замісники незалежно

вибирають з (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), та гідрокси); (зокрема, така група НЕТ являє собою 1Н-тетразол-5-іл, 3-гідроксиізоксазол-5-іл, 1Н-імідазол-4-іл, 5-метил-1Н-імідазол-4-іл, або 2,5-

диметил-1Н-імідазол-4-іл; особливо 1Н-тетразол-5-іл, або 3-гідроксиізоксазол-5-іл);

та (R⁶)_n являє собою один необов'язковий замісник (тобто n являє собою ціле число 0, або

40

1), незалежно вибраний з (C₁₋₆)алкілу (особливо, метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, н-бутилу, ізобутилу, 1-метилпропан-1-ілу, трет-бутилу, 3-метилбутилу);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси);

(C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу);

45

(C₁₋₃)фторалкокси (особливо, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторетокси);

галогену (особливо, фтору або хлору);

(C₃₋₆)циклоалкілу (особливо, циклопропілу);

(C₃₋₆)циклоалкілокси (особливо, циклобутилокси, циклопентилокси);

гідрокси;

50

піридинілу; та

-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, або (C₃₋₆)циклоалкіл; (особливо, така група -NR^{N1}R^{N2} являє собою аміно, метиламіно, етиламіно, пропіламіно);

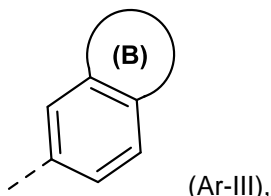
[де, якщо присутній, такий замісник R⁶, особливо, приєднаний у іншому мета-положенні відносно точки приєднання решти частини молекули, тобто, особливо, кільце А являє собою

55

тіофен-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 5 та R⁶ приєднаний у положенні 4, або тіофен-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 4 та R⁶ приєднаний у положенні 5; або тіазол-2-іл, де R⁷ приєднаний у положенні 5 та R⁶ приєднаний у положенні 4)];

або Ar^1 являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил (особливо, індазоліл, бензоімідазоліл, індоліл, бензотриазоліл, бензооксазоліл, хіноксалініл, ізохінолініл, хінолініл, піролопіридиніл, або імідазопіридиніл); де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4})алкілу (особливо, метилу); (C_{1-4})алкокси (особливо, метокси); (C_{1-3})фторалкілу (особливо, трифторметилу); (C_{1-3})фторалкокси (особливо, трифторметокси); галогену; ціано; гідрокси, або - (C_{0-3})алкілен- $COOR^{O2}$, де R^{O2} являє собою водень або (C_{1-4})алкіл (особливо, метил); (особливо, такий 9-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1H-індазол-6-іл, 1-метил-1H-індазол-6-іл, 3-метил-1H-індазол-6-іл, 3-карбокси-1H-індазол-6-іл, 1H-бензоімідазол-5-іл, 2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл, 2-трифторметил-1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1-метил-1H-індол-5-іл, 2-карбокси-1H-індол-5-іл, 7-карбокси-1H-індол-4-іл, 7-карбокси-1-метил-1H-індол-4-іл, 1H-бензотриазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-5-іл, 2-метилбензооксазол-6-іл, хіноксалін-6-іл, ізохінолін-7-іл, хінолін-6-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індол-3-іл, 1H-індол-4-іл, 1H-індазол-5-іл, 1H-піроло[2,3-с]піридин-3-іл, 1H-піроло[2,3-б]піридин-3-іл, 1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, 1-метил-1H-піроло[2,3-б]піридин-5-іл, імідазо[1,2-а]піридин-6-іл, 3-метокси-1H-індазол-6-іл, 6-метокси-1H-індазол-5-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, або 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл; переважно такий 9-10-членний біциклічний гетероарил являє собою 1H-бензоімідазол-5-іл, 1H-індол-6-іл, 1H-індол-5-іл, 1H-індол-2-іл, 1H-індазол-5-іл, 5-карбокси-1H-індол-2-іл, 6-карбокси-1H-індол-2-іл, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл, або 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-іл);

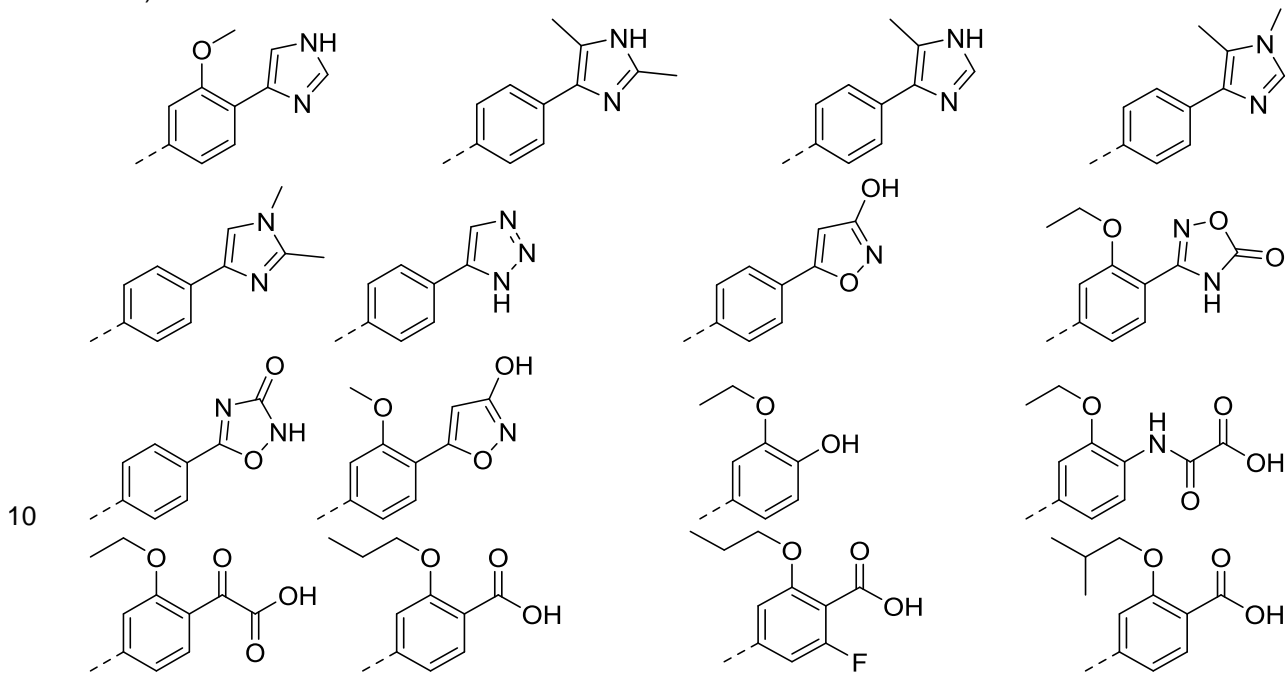
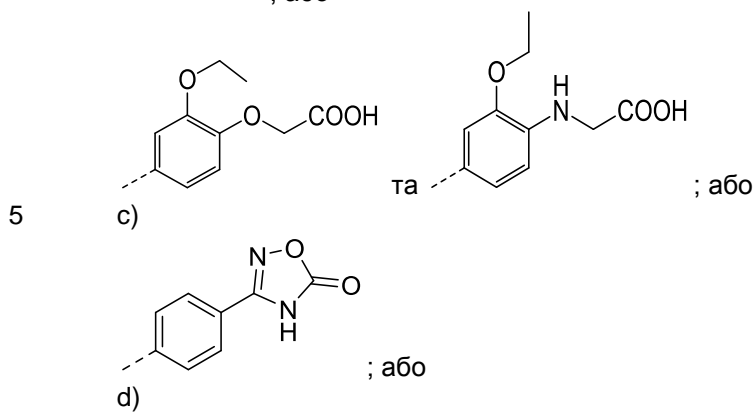
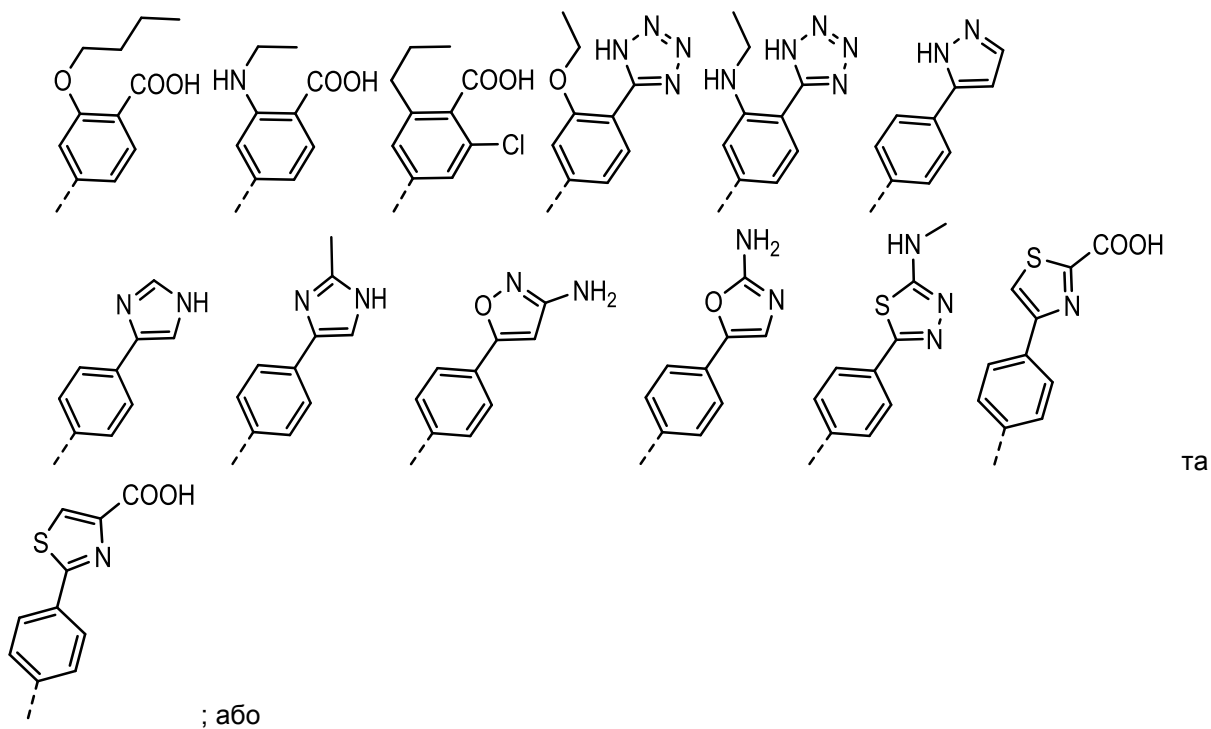
або Ar^1 являє собою групу структури ($Ar-III$):

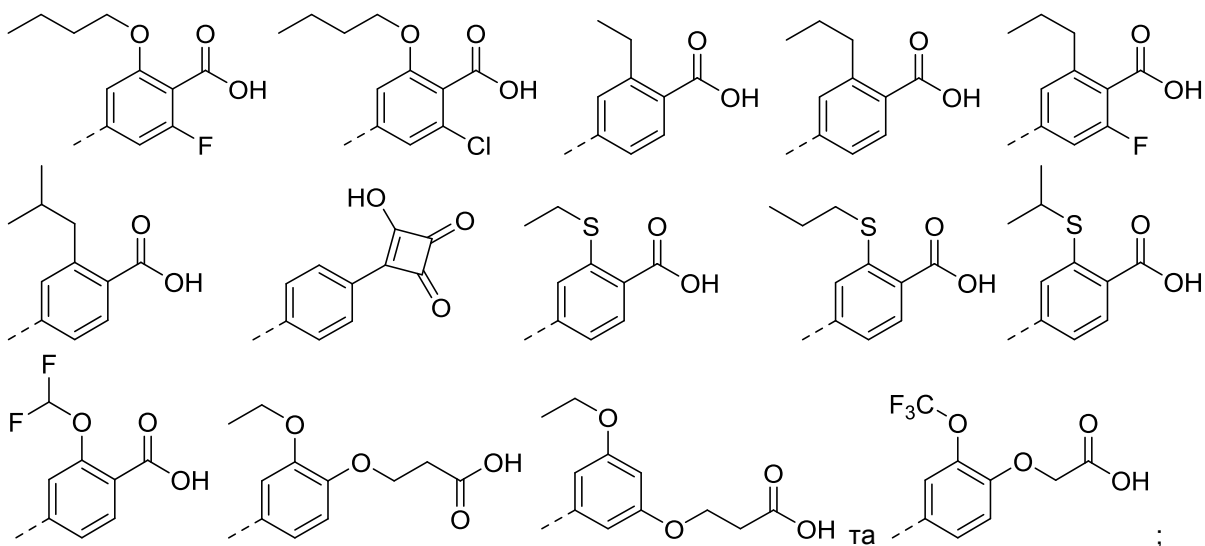


де кільце (B) являє собою неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню (особливо переважно така група ($Ar-III$) являє собою 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідро-1H-індоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл, 2,3-дигідро-1H-індазоліл, 2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазоліл, 2,3-дигідробензо[d]ізоксазоліл, 2,3-дигідроізоіндоліл, 2,3-дигідробензооксазоліл, 1,2,3,4-тетрагідрохіназолініл, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, або 1,2,3,4-тетрагідрофталазиніл); де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C_{1-6})алкілу (особливо, метилу, етилу, пропілу, бутилу, ізобутилу) та -(C_{0-3})алкілен- $COOR^{O3}$, де R^{O3} являє собою водень або (C_{1-3})алкіл (особливо, така група ($Ar-III$) являє собою 2,3-дигідробензофуран-5-іл, 2,3-дигідро-1H-індол-5-іл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл, 3-оксо-2,3-дигідробензо[d]ізоксазол-6-іл, 2-оксо-1,3-дигідроіндол-5-іл, 1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-пропіл-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 3-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-метил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-етил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 1-оксо-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-ізобутил-1-оксо-2,3-дигідроізоіндол-5-іл, 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 1-(карбоксиметил)-2-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл або 1,4-діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофталазин-6-іл; переважно така група ($Ar-III$) являє собою 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолін-7-іл або 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл).

12) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де

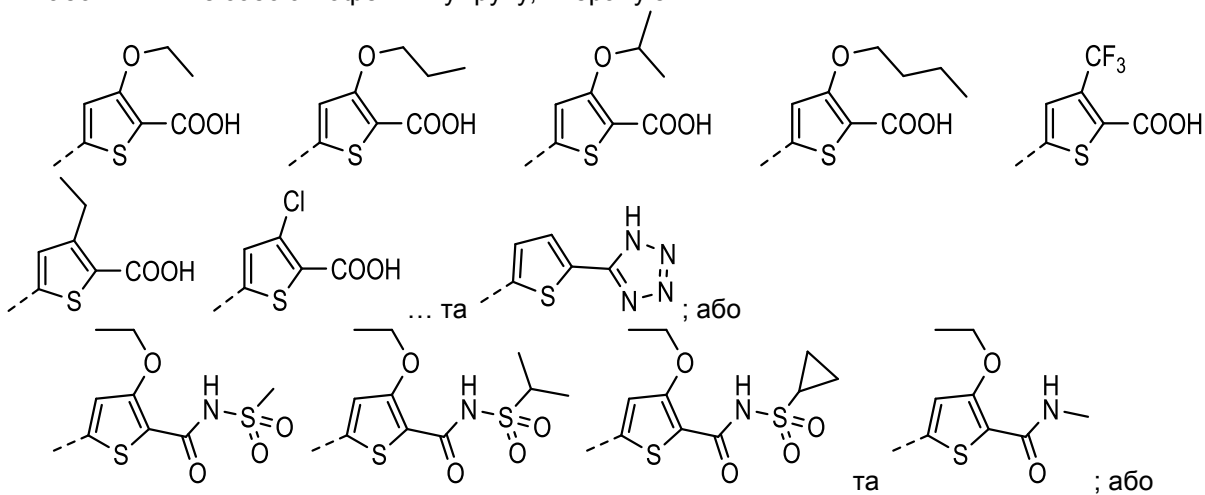
Ar^1 являє собою фенільну групу, вибрану з:





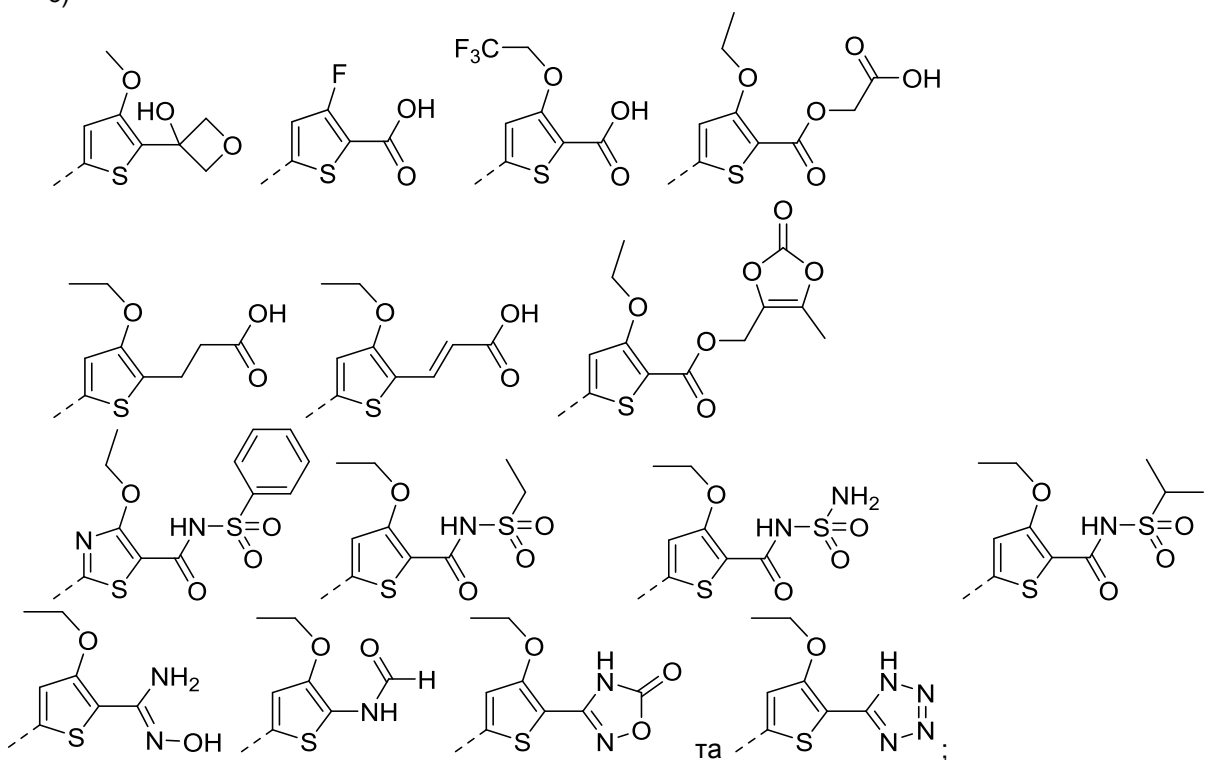
або Ar^1 являє собою тіофенільну групу, вибрану з:

5

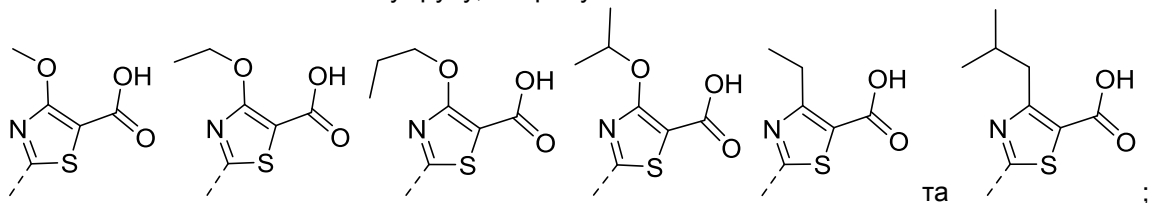


c)

10



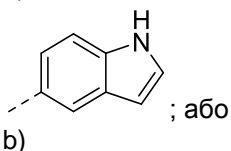
або Ar^1 являє собою тiazолільну групу, вибрану з:



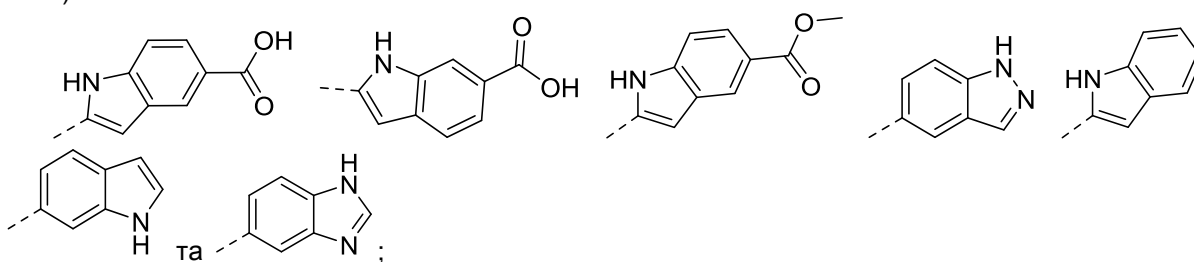
або Ar^1 являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з

a)

5



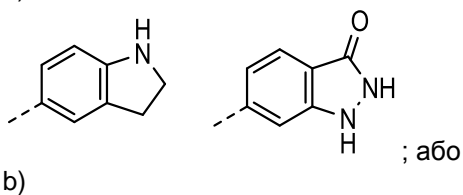
b)



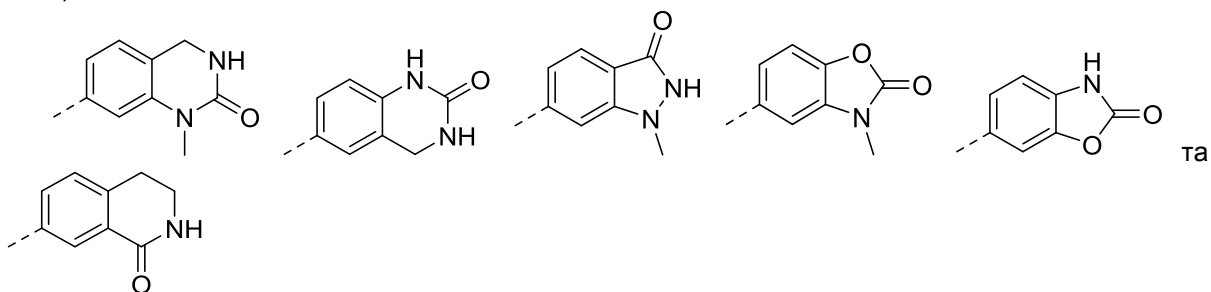
або Ar^1 являє собою групу, вибрану з:

a)

10



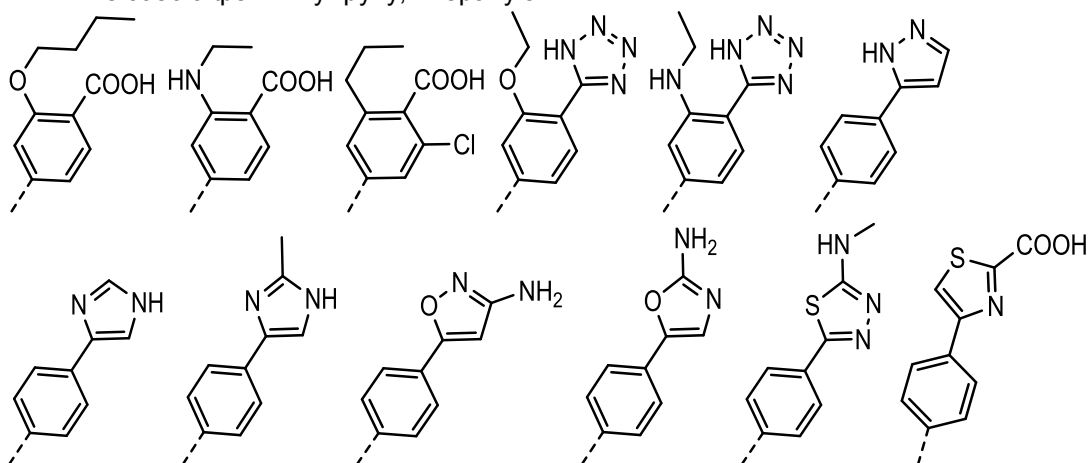
b)

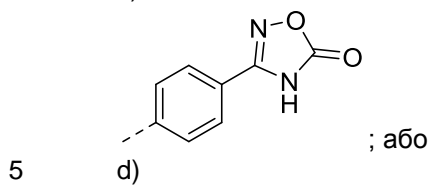
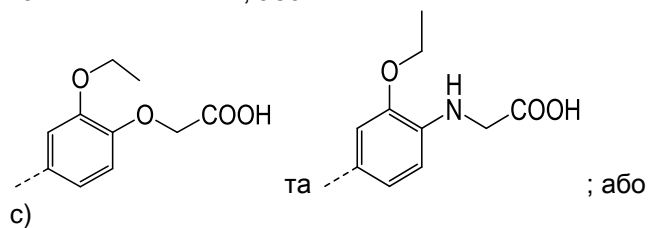
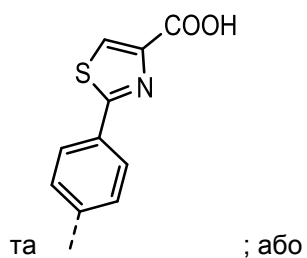


15

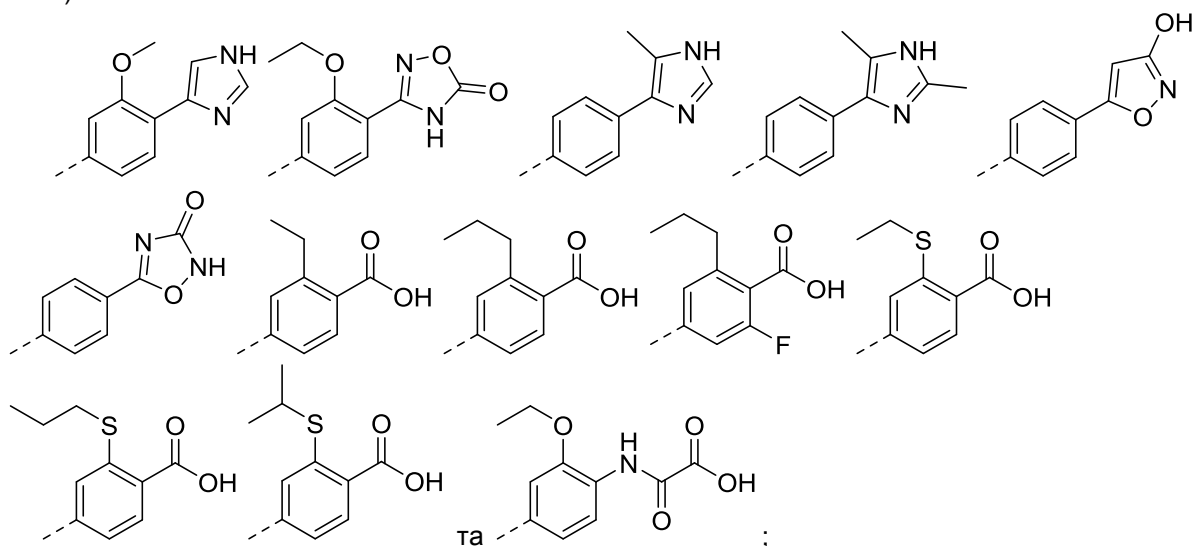
13) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 5), де

Ar^1 являє собою фенільну групу, вибрану з:

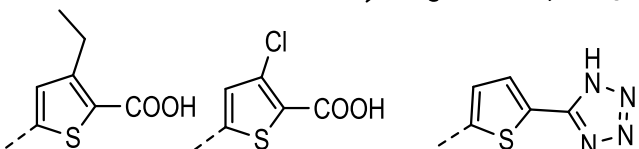
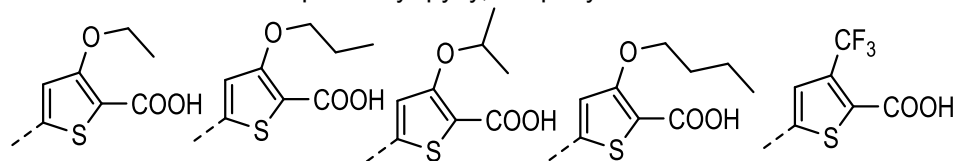




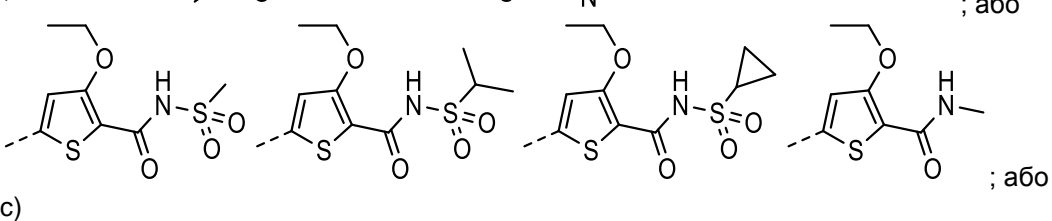
5

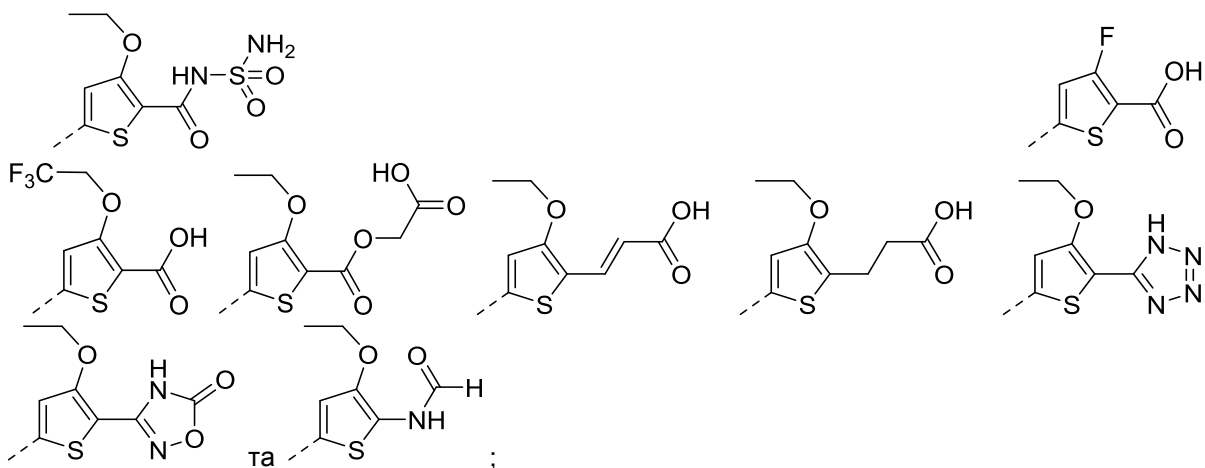


або Ar¹ являє собою тіофенільну групу, вибрану з:

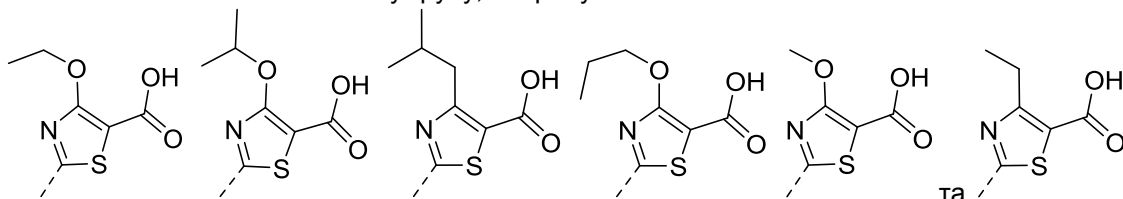


10



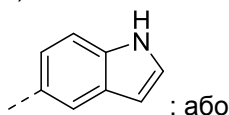


або Ar^1 являє собою тіазолільну групу, вибрану з:

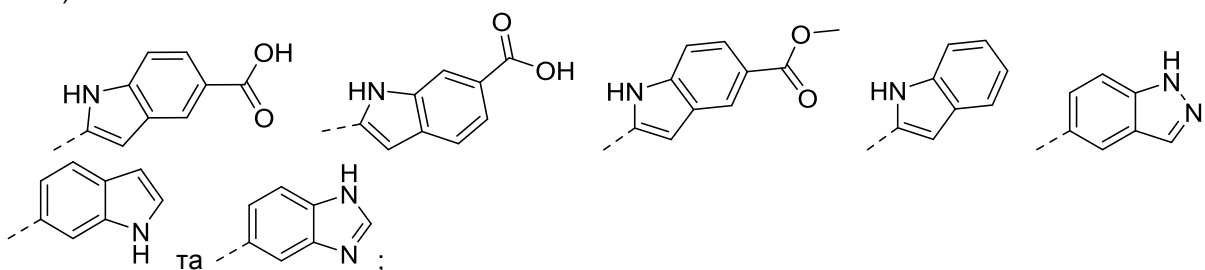


або Ar^1 являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з

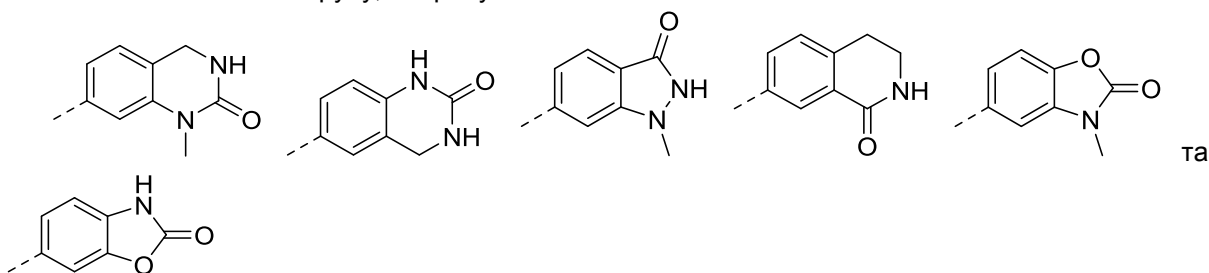
a)



b)



або Ar^1 являє собою групу, вибрану з:



14) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де

$(R^1)_n$ являє собою:

один, два або три необов'язкові замісники (тобто n являє собою ціле число 0, 1, 2 або 3); де зазначені замісники приєднані до фенільного фрагменту індольного кільця; де зазначені замісники незалежно вибирають з (C_{1-3}) алкілу (особливо, метилу), (C_{1-3}) алкокси (особливо, метокси), галогену (особливо, фтору, хлору або бром), (C_{1-3}) фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C_{1-3}) фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано;

або два R^1 разом утворюють групу $-O-CH_2-O-$, та R^1 , що залишився, якщо присутній, являє собою галоген (особливо, фтор або хлор);

або $(R^1)_n$ являє собою:

один замісник у положенні 3 індольного кільця, де зазначений замісник вибирають з

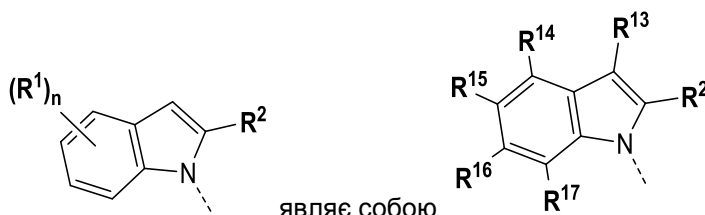
(C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галогену (особливо, фтору, хлору, або бром), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано (особливо, такий замісник являє собою фтор);

та, крім того, один або два необов'язкові замісники (тобто 0, 1, або 2 додаткові замісники),
5 приєднані до фенільного фрагменту індольного кільця; де зазначені замісники незалежно вибирають з (C₁₋₃)алкілу (особливо, метилу), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галогену (особливо, фтору, хлору, або бром), (C₁₋₃)фторалкілу (особливо, трифторметилу), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано;

або два R¹ разом утворюють групу –O–CH₂–O–, приєднану до фенільного фрагменту
10 індольного кільця; та зазначений замісник у положенні 3 індольного фрагменту, якщо присутній, являє собою галоген (особливо, фтор або хлор);

де слід розуміти, що індольне кільце до того ж заміщене замісником R².

15 15) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де група



15 являє собою

де

R² являє собою (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), галоген (особливо, хлор), або ціано; та

R¹³ являє собою водень; та

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ та R¹⁷ незалежно являють собою наступні групи:

20 R¹⁴ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил, етил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, бром, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁴ являє собою метил, метокси, галоген або ціано);

25 R¹⁵ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁵ являє собою водень, метил, хлор або фтор);

30 R¹⁶ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁶ являє собою водень, або фтор); та

R¹⁷ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁷ являє собою водень, хлор або фтор);

де щонайменше один з R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ та R¹⁷ являє собою водень;

35 (та, переважно, щонайменше один з R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, та R¹⁷ відрізняється від водню; особливо, один з R¹⁴, R¹⁶ та R¹⁷ відрізняється від водню);

або R¹⁴ та R¹⁵ разом утворюють групу –O–CH₂–O–, R¹⁶ являє собою водень та R¹⁷ являє собою водень або галоген (особливо, фтор або хлор);

або

40 R² являє собою (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), галоген (особливо, хлор), або ціано; та

R¹³ являє собою фтор; та

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, та R¹⁷ незалежно являють собою наступні групи:

45 R¹⁴ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил, етил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, бром, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁴ являє собою водень або метокси);

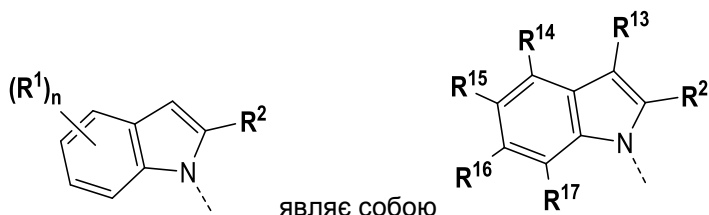
R¹⁵ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁵ являє собою водень);

50 R¹⁶ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R¹⁶ являє собою водень); та

R¹⁷ являє собою водень, (C₁₋₃)алкіл (особливо, метил), (C₁₋₃)алкокси (особливо, метокси), галоген (особливо, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкіл (особливо, трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси

(особливо, трифторметокси), або ціано; (особливо, R^{17} являє собою водень або фтор);
де щонайменше два з R^{14} , R^{15} , R^{16} , та R^{17} являють собою водень.

16) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де група



5

являє собою

де

R^2 являє собою метил, хлор, або ціано; та

R^{13} являє собою водень; та

R^{14} , R^{15} , R^{16} , та R^{17} незалежно являють собою наступні групи:

10

R^{14} являє собою водень, метил, етил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси, або ціано (особливо, R^{14} являє собою метил, метокси, галоген, або ціано);

R^{15} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор (особливо, R^{15} являє собою водень, метил, хлор, або фтор);

R^{16} являє собою водень, метокси, або фтор; (особливо, R^{16} являє собою водень, або фтор);

15

та

R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор, або ціано; (особливо, R^{17} являє собою водень, хлор, або фтор);

де щонайменше один з R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} являє собою водень;

20

(та, переважно, щонайменше один з R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} відрізняється від водню; особливо щонайменше один з R^{14} , R^{16} та R^{17} відрізняється від водню);

або R^{14} та R^{15} разом утворюють групу $-O-CH_2-O-$, R^{16} являє собою водень та R^{17} являє собою водень або галоген (особливо, фтор або хлор);

або

R^2 являє собою (C_{1-3}) алкіл (особливо, метил), галоген (особливо, хлор), або ціано; та

25

R^{13} являє собою фтор; та

R^{14} , R^{15} , R^{16} , та R^{17} незалежно являють собою наступні групи:

R^{14} являє собою водень, метил, етил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси, або ціано (особливо, R^{14} являє собою водень або метокси);

R^{15} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор (особливо, R^{15} являє собою водень);

30

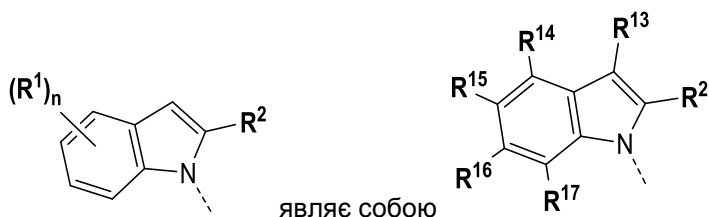
R^{16} являє собою водень, метокси або фтор; (особливо, R^{16} являє собою водень); та

R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор або ціано; (особливо, R^{17} являє собою водень або фтор);

де щонайменше два з R^{14} , R^{15} , R^{16} , та R^{17} являють собою водень.

35

17) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де група



де

R^2 являє собою метил, хлор, або ціано; та

R^{13} являє собою водень; та

40

R^{14} являє собою водень; R^{17} являє собою водень, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, фтор, хлор або метокси; та R^{15} являє собою водень, метил, хлор, фтор або метокси; де переважно щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} відрізняється від водню; особливо R^{16} та/або R^{17} відрізняється(-ються) від водню;

або R^{14} являє собою метил, R^{17} являє собою водень, хлор або фтор; R^{16} являє собою

45

водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень або фтор; де щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} являє собою водень;

або R^{14} являє собою метокси, R^{17} являє собою водень, метил, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень;

або R^{14} являє собою галоген (особливо, бром, хлор, фтор), R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень або фтор; де щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} являє собою водень;

або R^{14} являє собою ціано; R^{17} являє собою водень, або фтор; R^{16} являє собою водень; та R^{15} являє собою водень;

або R^{14} та R^{15} разом утворюють групу $-O-CH_2-O-$, R^{16} являє собою водень та R^{17} являє собою водень або хлор;

або

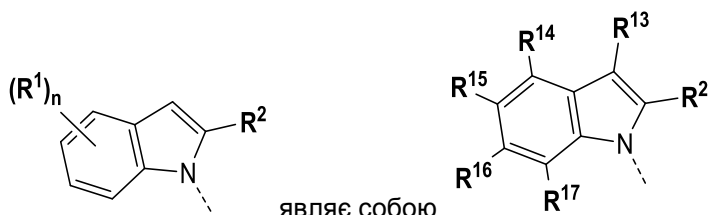
R^2 являє собою метил, хлор, або ціано; та

R^{13} являє собою фтор; та

R^{14} , R^{17} , R^{16} та R^{15} являють собою водень;

або R^{14} являє собою метокси, R^{17} являє собою фтор; та R^{16} та R^{15} являють собою водень.

18) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де група



де

R^2 являє собою метил, хлор або ціано; та

R^{13} являє собою водень; та

R^{14} являє собою водень; R^{17} являє собою водень, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, фтор, хлор, або метокси; та R^{15} являє собою водень, метил, хлор, фтор або метокси; де переважно щонайменше один з R^{15} , R^{16} та R^{17} відрізняється від водню; особливо R^{16} та/або R^{17} відрізняється(-ються) від водню;

або R^{14} являє собою метил, R^{17} являє собою водень, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень або фтор; де щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} являє собою водень;

або R^{14} являє собою метокси, R^{17} являє собою водень, метил, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень;

або R^{14} являє собою галоген (особливо, бром, хлор, фтор), R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень або фтор; де щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} являє собою водень;

або R^{14} являє собою ціано; R^{17} являє собою водень, або фтор; R^{16} являє собою водень; та R^{15} являє собою водень;

або R^{14} та R^{15} разом утворюють групу $-O-CH_2-O-$, R^{16} являє собою водень та R^{17} являє собою водень або хлор;

або

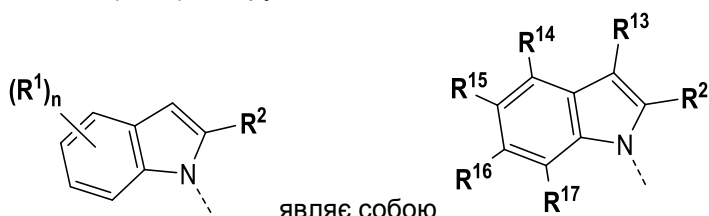
R^2 являє собою метил, хлор, або ціано; та

R^{13} являє собою фтор; та

R^{14} , R^{17} , R^{16} та R^{15} являють собою водень;

або R^{14} являє собою метокси, R^{17} являє собою фтор; та R^{16} та R^{15} являють собою водень.

19) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де група



де

R^2 являє собою метил, хлор, або ціано (особливо, метил або ціано); та

R^{13} являє собою водень; та

R^{14} являє собою водень; R^{17} являє собою водень або фтор; R^{16} являє собою водень, або фтор; та R^{15} являє собою водень, метил, хлор, або фтор; де переважно щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} відрізняється від водню; особливо R^{16} та/або R^{17} відрізняється(-ються) від водню;

або R^{14} являє собою метил, R^{17} являє собою водень або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень або фтор; де щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} являє собою водень;

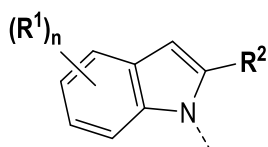
або R^{14} являє собою метокси, R^{17} являє собою водень, хлор або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень;

або R^{14} являє собою галоген (особливо, бром, хлор, фтор), R^{17} являє собою водень або фтор; R^{16} являє собою водень, хлор або фтор; та R^{15} являє собою водень або фтор; де щонайменше один з R^{15} , R^{16} , та R^{17} являє собою водень.

20) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 19), де R^2 являє собою метил.

21) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 19), де R^2 являє собою ціано.

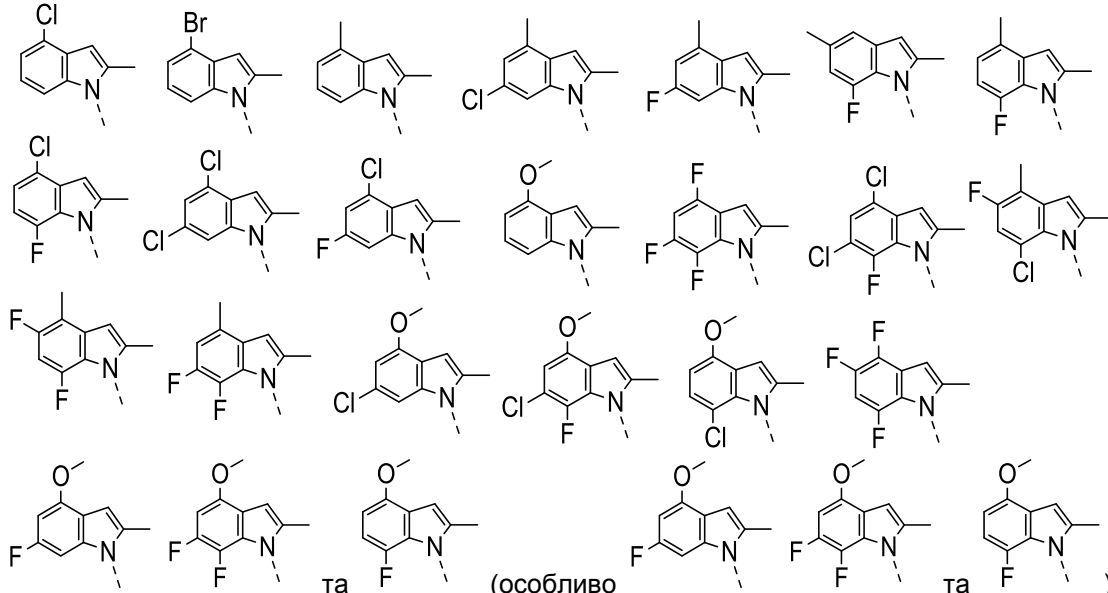
22) Інший варіант здійснення відноситься до сполук у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 13), де група



15

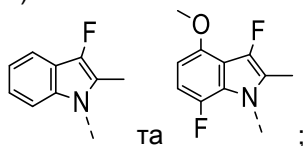
являє собою групу, вибрану з наступних груп A), B), C), D) та E):

A)

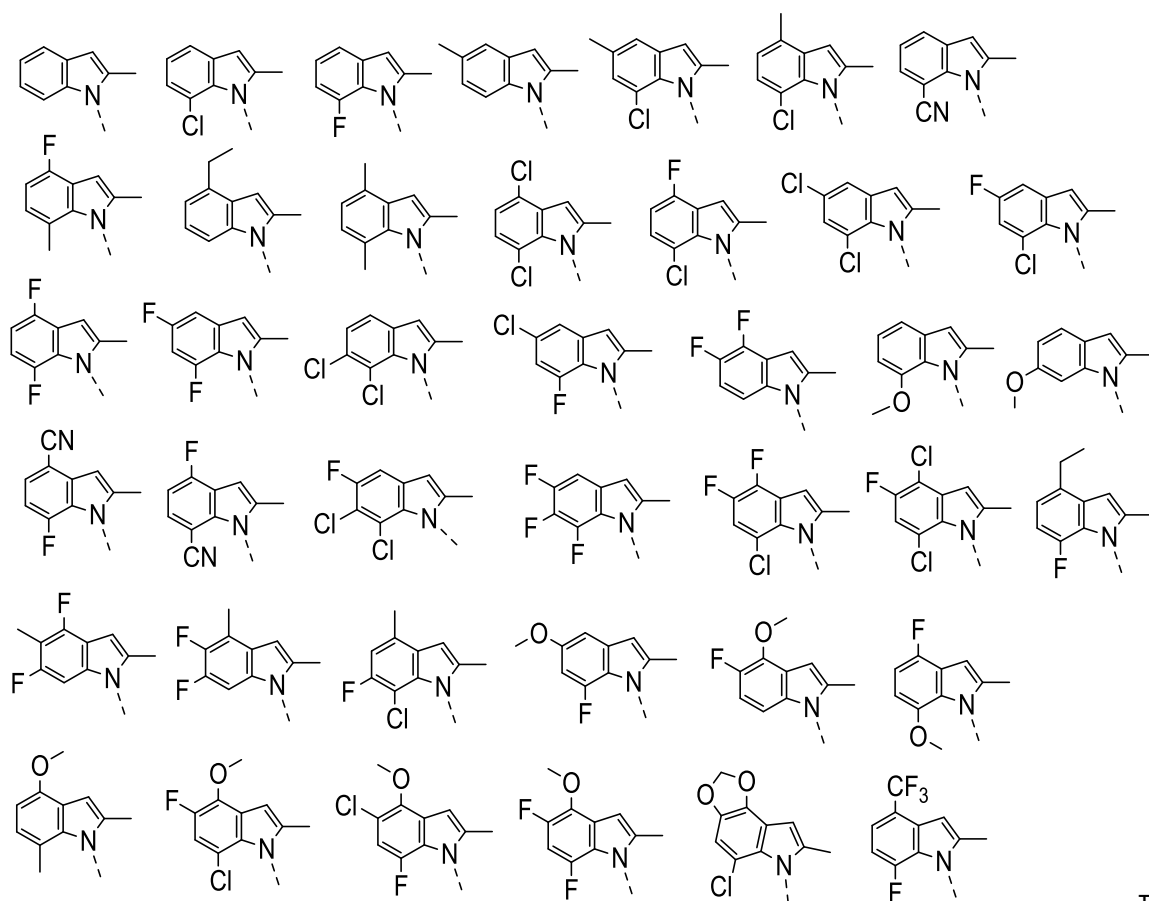


20

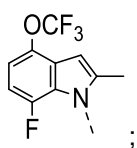
B)



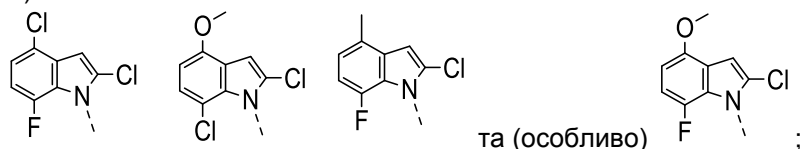
C)



та

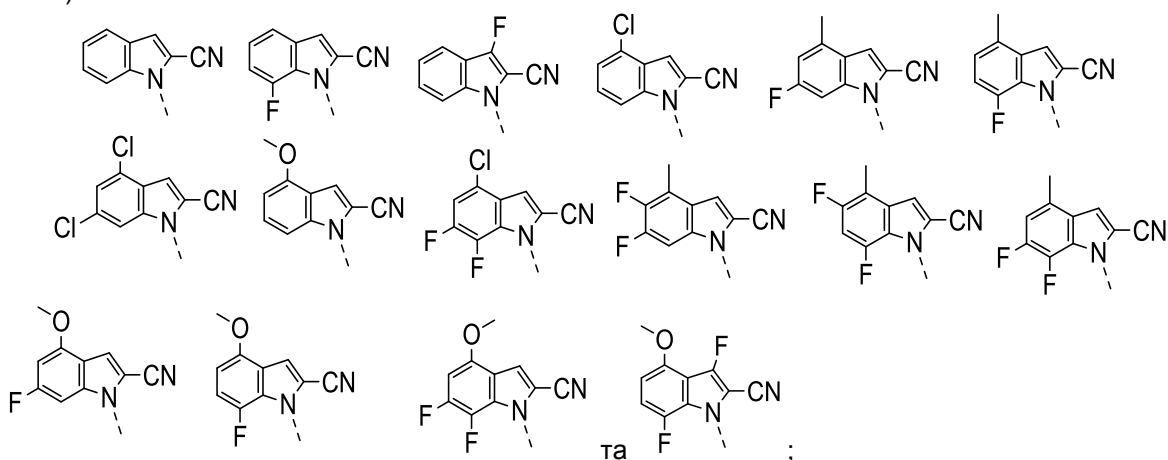


D)



та (особливо)

E)



та

де групи A), B) та E) є кращими групами.

23) Таким чином, винахід відноситься до сполук формули (I), як визначено у варіанті здійснення 1), або до таких сполук, які додатково обмежені характерними ознаками будь-якого з варіантів здійснення 2) - 22), при розгляді їх відповідних залежностей; до їх фармацевтично

прийнятних солей; та до застосування таких сполук як лікарські засоби, особливо, для попередження/профілактики або лікування захворювань, які відповідають на блокування EP2 рецепторів та/або EP4 рецепторів, як описано тут нижче. Для уникнення яких-небудь сумнівів слід відмітити, особливо, що наступні варіанти здійснення, які відносяться до сполук формули (I), таким чином можливі та маються на увазі та даним конкретно розкриваються у

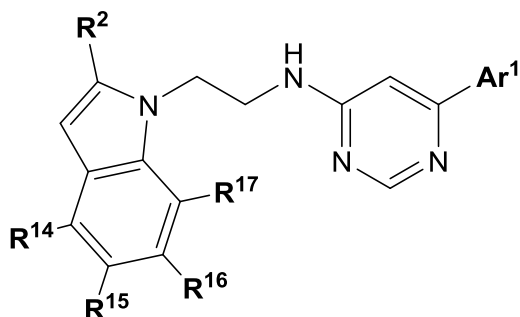
індивідуалізованій формі:

1, 2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 7+1, 7+2+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+4+1, 7+5+4+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+4+1, 9+5+4+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+4+1, 11+5+4+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+4+1, 12+5+4+2+1, 13+1, 13+2+1, 13+4+1, 13+4+2+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+4+1, 13+5+4+2+1, 15+1, 15+2+1, 15+4+1, 15+4+2+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 15+5+4+1, 15+5+4+2+1, 15+7+1, 15+7+2+1, 15+7+4+1, 15+7+4+2+1, 15+7+5+1, 15+7+5+2+1, 15+7+5+4+1, 15+7+5+4+2+1, 15+9+1, 15+9+2+1, 15+9+4+1, 15+9+4+2+1, 15+9+5+1, 15+9+5+2+1, 15+9+5+4+1, 15+9+5+4+2+1, 15+11+1, 15+11+2+1, 15+11+4+1, 15+11+4+2+1, 15+11+5+1, 15+11+5+2+1, 15+11+5+4+1, 15+11+5+4+2+1, 15+12+1, 15+12+2+1, 15+12+4+1, 15+12+4+2+1, 15+12+5+1, 15+12+5+2+1, 15+12+5+4+1, 15+12+5+4+2+1, 15+13+1, 15+13+2+1, 15+13+4+1, 15+13+4+2+1, 15+13+5+1, 15+13+5+2+1, 15+13+5+4+1, 15+13+5+4+2+1, 16+1, 16+2+1, 16+4+1, 16+4+2+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+4+1, 16+5+4+2+1, 16+7+1, 16+7+2+1, 16+7+4+1, 16+7+4+2+1, 16+7+5+1, 16+7+5+2+1, 16+7+5+4+1, 16+7+5+4+2+1, 16+9+1, 16+9+2+1, 16+9+4+1, 16+9+4+2+1, 16+9+5+1, 16+9+5+2+1, 16+9+5+4+1, 16+9+5+4+2+1, 16+11+1, 16+11+2+1, 16+11+4+1, 16+11+4+2+1, 16+11+5+1, 16+11+5+2+1, 16+11+5+4+1, 16+11+5+4+2+1, 16+12+1, 16+12+2+1, 16+12+4+1, 16+12+4+2+1, 16+12+5+1, 16+12+5+2+1, 16+12+5+4+1, 16+12+5+4+2+1, 16+13+1, 16+13+2+1, 16+13+4+1, 16+13+4+2+1, 16+13+5+1, 16+13+5+2+1, 16+13+5+4+1, 16+13+5+4+2+1, 20+1, 20+2+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+4+1, 20+5+4+2+1, 20+7+1, 20+7+2+1, 20+7+4+1, 20+7+4+2+1, 20+7+5+1, 20+7+5+2+1, 20+7+5+4+1, 20+7+5+4+2+1, 20+15+1, 20+15+2+1, 20+15+4+1, 20+15+4+2+1, 20+15+5+1, 20+15+5+2+1, 20+15+5+4+1, 20+15+5+4+2+1, 20+15+7+1, 20+15+7+2+1, 20+15+7+4+1, 20+15+7+4+2+1, 20+15+7+5+1, 20+15+7+5+2+1, 20+15+7+5+4+1, 20+15+7+5+4+2+1, 20+15+9+1, 20+15+9+2+1, 20+15+9+4+1, 20+15+9+4+2+1, 20+15+9+5+1, 20+15+9+5+2+1, 20+15+9+5+4+1, 20+15+9+5+4+2+1, 20+15+11+1, 20+15+11+2+1, 20+15+11+4+1, 20+15+11+4+2+1, 20+15+11+5+1, 20+15+11+5+2+1, 20+15+11+5+4+1, 20+15+11+5+4+2+1, 20+15+12+1, 20+15+12+2+1, 20+15+12+4+1, 20+15+12+4+2+1, 20+15+12+5+1, 20+15+12+5+2+1, 20+15+12+5+4+1, 20+15+12+5+4+2+1, 20+15+13+1, 20+15+13+2+1, 20+15+13+4+1, 20+15+13+4+2+1, 20+15+13+5+1, 20+15+13+5+2+1, 20+15+13+5+4+1, 20+15+13+5+4+2+1, 20+16+1, 20+16+2+1, 20+16+4+1, 20+16+4+2+1, 20+16+5+1, 20+16+5+2+1, 20+16+5+4+1, 20+16+5+4+2+1, 20+16+7+1, 20+16+7+2+1, 20+16+7+4+1, 20+16+7+4+2+1, 20+16+7+5+1, 20+16+7+5+2+1, 20+16+7+5+4+1, 20+16+7+5+4+2+1, 20+16+9+1, 20+16+9+2+1, 20+16+9+4+1, 20+16+9+4+2+1, 20+16+9+5+1, 20+16+9+5+2+1, 20+16+9+5+4+1, 20+16+9+5+4+2+1, 20+16+11+1, 20+16+11+2+1, 20+16+11+4+1, 20+16+11+4+2+1, 20+16+11+5+1, 20+16+11+5+2+1, 20+16+11+5+4+1, 20+16+11+5+4+2+1, 20+16+12+1, 20+16+12+2+1, 20+16+12+4+1, 20+16+12+4+2+1, 20+16+12+5+1, 20+16+12+5+2+1, 20+16+12+5+4+1, 20+16+12+5+4+2+1, 20+16+13+1, 20+16+13+2+1, 20+16+13+4+1, 20+16+13+4+2+1, 20+16+13+5+1, 20+16+13+5+2+1, 20+16+13+5+4+1, 20+16+13+5+4+2+1, 21+1, 21+2+1, 21+4+1, 21+4+2+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+5+4+1, 21+5+4+2+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+4+1, 21+7+4+2+1, 21+7+5+1, 21+7+5+2+1, 21+7+5+4+1, 21+7+5+4+2+1, 21+15+1, 21+15+2+1, 21+15+4+1, 21+15+4+2+1, 21+15+5+1, 21+15+5+2+1, 21+15+5+4+1, 21+15+5+4+2+1, 21+15+7+1, 21+15+7+2+1, 21+15+7+4+1, 21+15+7+4+2+1, 21+15+7+5+1, 21+15+7+5+2+1, 21+15+7+5+4+1, 21+15+7+5+4+2+1, 21+15+9+1, 21+15+9+2+1, 21+15+9+4+1, 21+15+9+4+2+1, 21+15+9+5+1, 21+15+9+5+2+1, 21+15+9+5+4+1, 21+15+9+5+4+2+1, 21+15+11+1, 21+15+11+2+1, 21+15+11+4+1, 21+15+11+4+2+1, 21+15+11+5+1, 21+15+11+5+2+1, 21+15+11+5+4+1, 21+15+11+5+4+2+1, 21+15+12+1, 21+15+12+2+1, 21+15+12+4+1, 21+15+12+4+2+1, 21+15+12+5+1, 21+15+12+5+2+1, 21+15+12+5+4+1, 21+15+12+5+4+2+1, 21+15+13+1, 21+15+13+2+1, 21+15+13+4+1, 21+15+13+4+2+1, 21+15+13+5+1, 21+15+13+5+2+1, 21+15+13+5+4+1, 21+15+13+5+4+2+1, 21+16+1, 21+16+2+1, 21+16+4+1, 21+16+4+2+1, 21+16+5+1, 21+16+5+2+1, 21+16+5+4+1, 21+16+5+4+2+1, 21+16+7+1, 21+16+7+2+1, 21+16+7+4+1, 21+16+7+4+2+1, 21+16+7+5+1, 21+16+7+5+2+1, 21+16+7+5+4+1, 21+16+7+5+4+2+1, 21+16+9+1, 21+16+9+2+1, 21+16+9+4+1, 21+16+9+4+2+1, 21+16+9+5+1, 21+16+9+5+2+1, 21+16+9+5+4+1, 21+16+9+5+4+2+1, 21+16+11+1, 21+16+11+2+1, 21+16+11+4+1, 21+16+11+4+2+1, 21+16+11+5+1, 21+16+11+5+2+1, 21+16+11+5+4+1, 21+16+11+5+4+2+1, 21+16+12+1, 21+16+12+2+1, 21+16+12+4+1, 21+16+12+4+2+1, 21+16+12+5+1, 21+16+12+5+2+1, 21+16+12+5+4+1, 21+16+12+5+4+2+1,

21+16+13+1, 21+16+13+2+1, 21+16+13+4+1, 21+16+13+4+2+1, 21+16+13+5+1, 21+16+13+5+2+1, 21+16+13+5+4+1, 21+16+13+5+4+2+1, 22+1, 22+2+1, 22+4+1, 22+4+2+1, 22+5+1, 22+5+2+1, 22+5+4+1, 22+5+4+2+1, 22+7+1, 22+7+2+1, 22+7+4+1, 22+7+4+2+1, 22+7+5+1, 22+7+5+2+1, 22+7+5+4+1, 22+7+5+4+2+1, 22+9+1, 22+9+2+1, 22+9+4+1, 22+9+4+2+1, 22+9+5+1, 22+9+5+2+1, 22+9+5+4+1, 22+9+5+4+2+1, 22+11+1, 22+11+2+1, 22+11+4+1, 22+11+4+2+1, 22+11+5+1, 22+11+5+2+1, 22+11+5+4+1, 22+11+5+4+2+1, 22+12+1, 22+12+2+1, 22+12+4+1, 22+12+4+2+1, 22+12+5+1, 22+12+5+2+1, 22+12+5+4+1, 22+12+5+4+2+1, 22+13+1, 22+13+2+1, 22+13+4+1, 22+13+4+2+1, 22+13+5+1, 22+13+5+2+1, 22+13+5+4+1, 22+13+5+4+2+1.

У приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує залежність від іншого варіанту здійснення. Різні індивідуалізовані варіанти здійснення розділені комами. Іншими словами, "16+13+4+1", наприклад, відноситься до варіанту здійснення 16), залежного від варіанту здійснення 13), залежного від варіанту здійснення 4), залежного від варіанту здійснення 1), тобто варіант "16+13+4+1" відповідає сполукам формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які додатково обмежені всіма ознаками варіантів здійснення 4), 13), та 16).

24) Другий аспект винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які також являють собою сполуки формули (II)



Формула (II),

де R^2 являє собою (C_{1-3})алкіл (особливо, метил), галоген (особливо, хлор), або ціано; та R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} незалежно являють собою наступні групи:

R^{14} являє собою водень, метил, етил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси, або ціано (особливо, R^{14} являє собою метил, метокси, галоген або ціано);

R^{15} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор (особливо, R^{15} являє собою водень, метил, хлор або фтор);

R^{16} являє собою водень, метокси, або фтор; (особливо, R^{16} являє собою водень, або фтор); та

R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор, або ціано; (особливо, R^{17} являє собою водень, хлор, або фтор);

де щонайменше один з R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} являє собою водень; (та, переважно, щонайменше один з R^{14} , R^{15} , R^{16} , та R^{17} відрізняється від водню; особливо, один з R^{14} , R^{16} , та R^{17} відрізняється від водню);

або R^{14} та R^{15} разом утворюють групу $-O-CH_2-O-$, R^{16} являє собою водень та R^{17} являє собою водень або галоген (особливо, фтор або хлор);

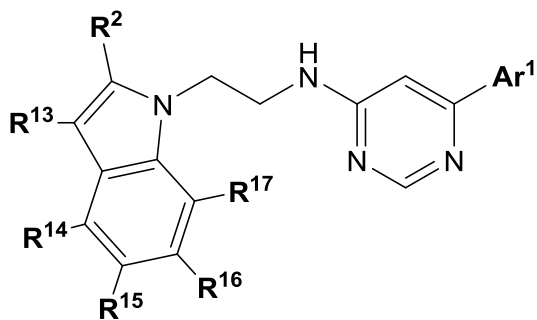
та Ar^1 є таким, як визначено у варіанті здійснення 10);

де характерні ознаки, розкриті у варіантах здійснення 2) - 22) призначені для застосування з урахуванням відповідних змін також до сполук формули (II) у відповідності з варіантом здійснення 24); де, особливо, наступні варіанти здійснення таким чином можливі та мають на увазі та даним конкретно розкриваються у індивідуалізованій формі:

24+12, 24+13, 24+17, 24+17+12, 24+17+13, 24+18, 24+18+12, 24+18+13, 24+19, 24+19+12, 24+19+13, 24+22, 24+22+12, 24+22+13, 24+20, 24+20+17, 24+20+17+12, 24+20+17+13, 24+20+18, 24+20+18+12, 24+20+18+13, 24+20+19, 24+20+19+12, 24+20+19+13, 24+21, 24+21+17, 24+21+17+12, 24+21+17+13, 24+21+18, 24+21+18+12, 24+21+18+13, 24+21+19, 24+21+19+12, 24+21+19+13.

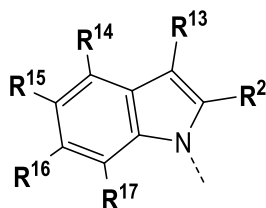
У приведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує обмеження, викладені вище.

25) Третій аспект винаходу відноситься до сполук формули (I) у відповідності з варіантом здійснення 1), які також являють собою сполуки формули (III)



Формула (III),

де група:



є такою, як визначено у варіанті здійснення 15); та

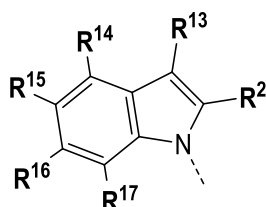
Ar¹ є таким, як визначено у варіанті здійснення 7);

де характерні ознаки, розкриті у варіантах здійснення 2) - 22), призначені для застосування з урахуванням відповідних змін також до сполук формули (III) у відповідності з варіантом здійснення 25); де, особливо, наступні варіанти здійснення таким чином можливі та мають на увазі та даним конкретно розкриваються у індивідуалізованій формі:

25, 25+9, 25+11, 25+12, 25+13, 25+16+9, 25+16+11, 25+16+12, 25+16+13, 25+16, 25+18+9, 25+18+11, 25+18+12, 25+18+13, 25+18, 25+20+9, 25+20+11, 25+20+12, 25+20+13, 25+20+16+9, 25+20+16+11, 25+20+16+12, 25+20+16+13, 25+20+16, 25+20+18+9, 25+20+18+11, 25+20+18+12, 25+20+18+13, 25+20+18, 25+20, 25+21+9, 25+21+11, 25+21+12, 25+21+13, 25+21+16+9, 25+21+16+11, 25+21+16+12, 25+21+16+13, 25+21+16, 25+21+18+9, 25+21+18+11, 25+21+18+12, 25+21+18+13, 25+21+18, 25+21, 25+22+9, 25+22+11, 25+22+12, 25+22+13, 25+22.

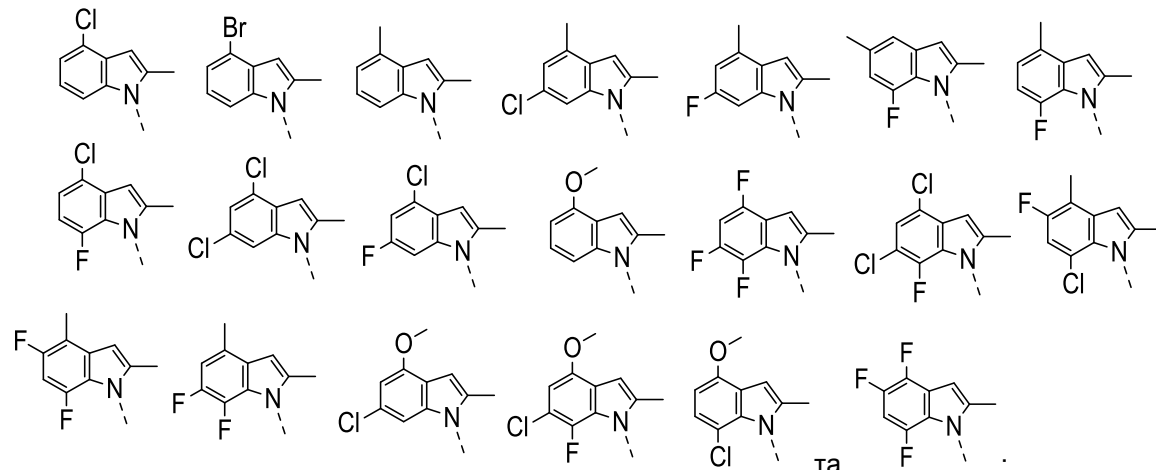
Уведеному вище переліку числа відносяться до варіантів здійснення у відповідності з їх нумерацією, передбаченою вище, у той час як "+" вказує обмеження, викладені вище.

26) Інший варіант здійснення відноситься до сполук формули (III) у відповідності з варіантом здійснення 25), де група:



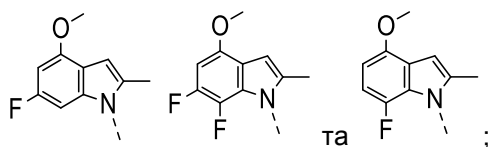
являє собою групу, вибрану з наступних груп A), B), C), D) та E):

A)

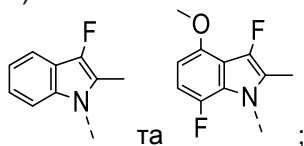


B)

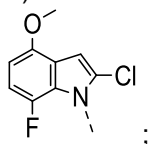
та



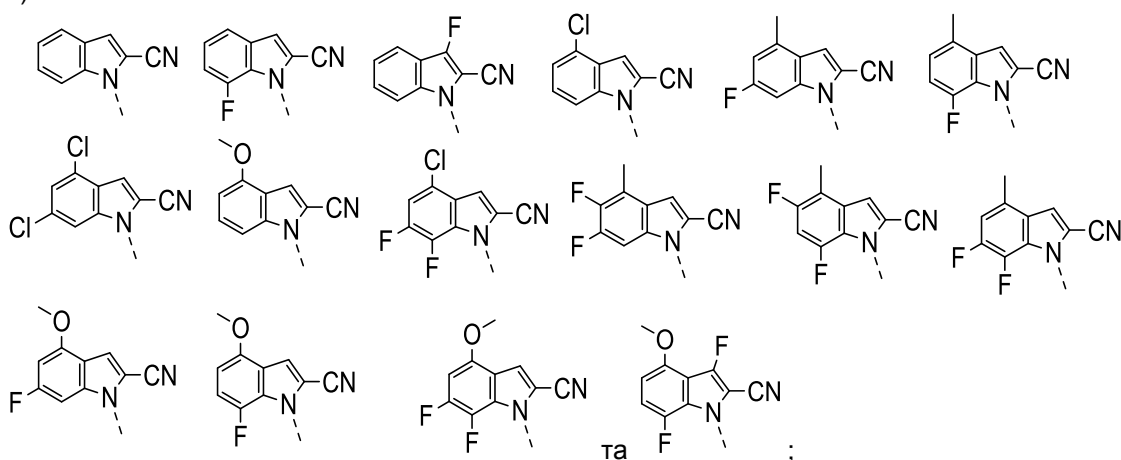
C)



D)



E)



де групи В) та Е) є кращими групами; та

Ar¹ являє собою

феніл, або 5-членний гетероарил, вибраний з тіофенілу та тіазолілу; де зазначений феніл або 5-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним;

де один із зазначених замісників вибирають з

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -CH=CH-, або -NH-CO-; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл (особливо, етокси, метокси);-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₃)алкіл, циклопропіл або -NH₂;-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси; або-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

[де зокрема, така група -X¹-CO-R^{O1} являє собою -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропіл, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-етил, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-O-CO-O-етил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропіл, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃];

-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл, та R^{N2} являє собою -CO-N (особливо -NH-CO-N);

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу (охоплюючи його таутомерну форму 5-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-3-іл), або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-ілу (охоплюючи його таутомерну форму 3-гідрокси-[1,2,4]оксадіазол-5-іл);

1Н-тетразол-5-ілу;

3-гідроксиізоксазол-5-ілу;

імідазолілу (особливо, 1Н-імідазол-4-ілу), який незаміщений, або моно- або дизаміщений

метилом (зокрема, 1Н-імідазол-4-ілу, 5-метил-1Н-імідазол-4-ілу, 2,5-диметил-1Н-імідазол-4-ілу);

піразолілу (особливо, 1Н-піразол-3-ілу);

ізоксазолілу, оксазолілу або тіадіазолілу; де зазначений ізоксазоліл, оксазоліл, або тіадіазоліл монозаміщений -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} являє собою водень, та R^{N10} являє собою водень або метил; (зокрема 3-аміноізоксазол-5-ілу, 2-амінооксазол-5-ілу, 5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-ілу);

(де, особливо, зазначений 5-членний гетероарил являє собою тіофен-2-іл, де зазначений замісник приєднаний у положенні 5, або тіофен-2-іл, де зазначений замісник приєднаний у положенні 4; або тіазол-2-іл, де зазначений замісник приєднаний у положенні 5)

та решту один або два із зазначених замісників, якщо присутній(-і), незалежно вибирають з (C₁₋₄)алкілу (особливо, етилу, н-пропілу, ізобутилу);

(C₁₋₄)алкокси (особливо, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси);

2,2,2-трифторетокси;

галогену (особливо, фтору або хлору);

-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} являє собою водень, та R^{N2} являє собою (C₁₋₃)алкіл;

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл);

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з незаміщеного бензімідазолу (особливо, 1H-бензоімідазол-5-ілу); незаміщеного індазолілу (особливо, 1H-індазол-5-ілу), та індолілу, який незаміщений або монозаміщений -COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл (особливо, метил) (зокрема 1H-індол-6-ілу, 1H-індол-5-ілу, 1H-індол-2-ілу, 5-карбокси-1H-індол-2-ілу, 6-карбокси-1H-індол-2-ілу, 5-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-ілу або 6-(метоксикарбоніл)-1H-індол-2-ілу);

або Ar¹ являє собою оксозаміщений 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикліл, вибраний з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазолілу, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазолілу, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолінілу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрізохінолінілу; де зазначений оксозаміщений гетероцикліл незаміщений (тобто він не несе додаткового замісника на додаток до оксозамісника) або монозаміщений по кільцевому атому азоту (C₁₋₃)алкілом (особливо, метилом); (зокрема, такий гетероцикліл являє собою 2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл, 3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл, 1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл або 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідрізохінолін-6-іл).

27) Інший варіант здійснення відноситься до найбільш переважних сполук у відповідності з варіантом здійснення 1), які вибирають з наступних сполук:

3-Хлор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(2-Ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

6-{2,3-Дигідро-1H-індол-5-іл}-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;

[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;

3-Етил-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

3-Етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота;

5-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

{6-[4-(3-Аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-

амін;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-

амін;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-

амін;

3-Етокси-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-

- карбонова кислота;
 5-(6-[2-(6-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етил-5-(6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 5-(6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 5-(6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 5-(6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 5-(6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 4-(6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-2-
 метиламінобензойна кислота;
 5-(6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 3-Етоксид-5-(6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 5-(6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 {6-[4-(3-Аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-
 етил]-амін;
 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-
 4-іл}-амін;
 [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-
 піримідин-4-іл}-амін;
 5-(6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 2-Етиламіно-4-(6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-
 бензойна кислота;
 5-(6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-
 2-карбонова кислота;
 5-(6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл)-3-
 трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
 5-(6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-
 трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
 5-(6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-
 трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-
 феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 4-(4-(6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-феніл)-тіазол-2-
 карбонова кислота;
 2-Хлор-4-(6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-6-
 пропілбензойна кислота;
 2-Хлор-4-(6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-6-
 пропілбензойна кислота;
 5-(6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-

- трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 5 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
1-Етил-3-{4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл}-сечовина;
- 10 {6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
2-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота;
- 15 2-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота;
[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 20 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 25 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
2-Бутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 30 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 35 {6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 40 [2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 45 3-Бутоксид-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
3-Бутоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 50 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропокситіофен-2-карбонова кислота;
5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота;
5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота;
- 55 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропокситіофен-2-карбонова кислота;
3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он;
- 60 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксидбензойна кислота;
[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл}-амін;

- [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
6-[6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-1,2-дигідроіндазол-3-он;
- 4-[6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойна кислота;
- 5-[6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-[6-[2-(4-Бром-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 10-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл]-амін;
- 5-[6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-гідрокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота;
- 15-1-(2-[6-[3-Етокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно]-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
- 20-5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;
- 4-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-етоксибензойна кислота;
- 25-(4-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-етоксифенокси)-оцтова кислота;
- N-(5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбоніл)-метансульфонамід;
- 30-(2-Етокси-4-[6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-фенокси)-оцтова кислота;
- (2-Етокси-4-[6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-феніламіно)-оцтова кислота;
- 5-[6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 35-N-(5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбоніл)-бензолсульфонамід;
- (5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбоніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти;
- 40-(5-[6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбоніл)-амід циклопропансульфонової кислоти; та
- Метиламід 5-[6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти.
- 28) На додаток до найбільш переважних сполук, перерахованих у варіанті здійснення 27), додаткові кращі сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:
- 3-Хлор-5-[6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Хлор-5-[6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-тіофен-2-карбонова кислота;
- 50-(2-Хлор-4-[6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-феніл)-метанол;
- 5-[6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-3-метилтіофен-2-карбонова кислота;
- 55-[6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін;
- [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(2Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін;
- {6-[4-(1Н-Імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 60-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-

- 4-іл]-амін;
3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- (4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-метанол;
- (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
- [2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 5-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 2-Етиламіно-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Етиламіно-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(5,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)феніл]-піримідин-4-іл]-амін;
- [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 1-Етил-3-(2-метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина;
- 2-Хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл}-амін;
- 2-Етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- {6-[4-(2-Аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
- 2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

- 4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 2-Етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 5 4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота;
- 10 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 15 2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 2-Бутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксидбензойна кислота;
- 20 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 2-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота;
- 25 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 2-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметилбензолсульфонамід;
- 30 {6-[4-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- [2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 35 4-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота;
- [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота;
- 40 2-Циклопентилокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Бутоксид-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 45 4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксидбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксидбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 50 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
- 55 4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота;
- [2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етил]-{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 60

- {6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 {6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 5 3-(4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксидбензойна кислота;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 10 [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 15 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота;
 20 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 6-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-он;
 25 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота; та
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-гідрокситіофен-2-карбонова кислота.
 29) Додаткові сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних
 30 сполук:
 [6-(4-Амінофеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [6-(4-Амінофеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 3-Хлор-5-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 3-Етил-5-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 35 [6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 (4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилфеніл)-метанол;
 40 (2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 (2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 (2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 45 3-Хлор-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід;
 4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;
 (2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 50 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 (4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-метанол;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензойна кислота;
 (4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилфеніл)-метанол;
 55 2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенол;
 4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота;
 (2-Метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 60 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензол-сульфонова

- кислота;
 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід;
 3-Хлор-5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова
 5 кислота;
 4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова
 кислота;
 3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова
 10 кислота;
 3-Фтор-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова
 кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонова
 15 кислота;
 [6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-
 амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 20 5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
 [2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-
 амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 25 [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-(2Н-піразол-3-іл)-феніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідро-2Н-
 бензо[d]імідазол-2-он;
 {6-[4-(1Н-Імідазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 30 [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-
 амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-
 амін;
 5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метил-2,3-дигідроізоіндол-
 35 1-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-
 1-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-
 он;
 40 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-3-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метил-2,3-
 дигідроізоіндол-1-он;
 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-4-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 45 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феніл)-піримідин-4-іл]-
 амін;
 (4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-
 метанол;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 50 4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-
 карбонова кислота;
 55 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонова
 кислота;
 3-Етоксис-5-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 2-Ізобутил-4-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 60 4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;

- 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота;
- 5 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
 (2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол;
 4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-бензойна
- 10 кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота;
 (4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина;
 (6-Ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 15 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-амінобензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламіно-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(2-Ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
- 20 метилбензолсульфонамід;
 4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-метилсульфанілбензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-
- 25 метилсульфанілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 30 4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна
- 35 кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 40 4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 45 4-{6-[2-(2-Ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота;
 4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклопропіл-бензойна кислота;
- 50 2-Етиламіно-4-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Циклопропіл-4-{6-[2-(4,7-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Циклопропіл-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
- 55 кислота;
 2-Циклопропіл-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 60 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-

- іл)-амін;
 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-
 піримідин-4-іл)-амін;
 6-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індазол-3-карбонова
 5 кислота;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-
 іл]-амін;
 3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-
 [1,2,4]оксадіазол-5-он;
 10 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-
 іл]-амін;
 [2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-
 іл]-амін;
 {6-[4-(3-Аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-
 15 амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-
 амін;
 3-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-
 [1,2,4]оксадіазол-5-он;
 20 3-Етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-
 1-он;
 2-Етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-
 1-он;
 5-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-ізоксазол-3-ол;
 25 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-оксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метил-2,3-
 дигідроізоіндол-1-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-2,3-
 дигідроізоіндол-1-он;
 30 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізотіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-
 1-он;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феніл]-піримідин-
 4-іл)-амін;
 35 4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінбензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(4-Фтор-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-амінобензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламіно-бензойна кислота;
 40 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-амінобензойна
 кислота;
 2-Аміно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-
 45 сульфанілбензойна кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна
 кислота;
 2-Етил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Етил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 50 4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна
 кислота;
 2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 2-Етил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 55 5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етилтіофен-2-
 карбонова кислота;
 2,6-Дихлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна
 60 кислота;

- 4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 5-{6-[2-(6,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота;
- 2-Етиламіно-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Етиламіно-4-{6-[2-(7-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота;
- 2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Етоксид-4-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2,5-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 2-Етил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 5-{6-[2-(6,7-Дихлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Етил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Хлор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-метилбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;
- 2-Етил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;
- 2-Циклопропіл-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- {6-[4-(2-Аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;

- {6-[3-Фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 5 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилпіразол-1-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 {6-[4-(2-Аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 10 3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он;
 5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
 15 5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
 3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-7-карбонова кислота;
 20 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(3-метилбутил)-бензойна кислота;
 25 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойна кислота;
 30 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилсульфанілбензойна кислота;
 35 4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
 40 2-Ізобутил-4-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 45 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-дифторметоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 50 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
 2-Хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 55 2-Циклопропіл-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл}-амін;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-амінобензойна кислота;
 60 2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-

- бензолсульфонамід;
 2-Хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 бензойна кислота;
 {6-[4-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 5 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-6-
 метилбензойна кислота;
 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-
 метилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(3-метилбутил)-бензойна
 10 кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 ізобутилсульфанілбензойна кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-(6-хіноксалін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін;
 2-Циклопропіл-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 15 бензойна кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-(6-ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-амін;
 1-(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
 циклопропанкарбонова кислота;
 {6-[4-(5-Метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-
 20 амін;
 6-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індазол-3-
 карбонова кислота;
 6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індазол-3-
 карбонова кислота;
 25 2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(4-Ціано-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-нітробензойна
 30 кислота;
 4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна
 кислота;
 2-Етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 бензойна кислота;
 35 2-Етиламіно-4-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 бензойна кислота;
 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна
 кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-
 40 метоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна
 кислота;
 2-Етокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота;
 45 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-
 метилбензойна кислота;
 2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 50 кислота;
 4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна
 кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна
 кислота;
 55 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 60 ізопропілсульфанілбензойна кислота;

- 2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
2-Ізобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 5 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етил-6-фторбензойна кислота;
2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 10 2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
2-Етоксис-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
2-Етоксис-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 15 2-Етил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота;
4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота;
- 20 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 25 4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота;
2-Етоксис-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 30 2-Хлор-4-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-етоксибензойна кислота;
4-{6-[2-(4-Ціано-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота;
4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутилсульфанілбензойна кислота;
- 35 2-Циклобутилсульфаніл-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота;
- 40 3-Ізобутил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-піролідин-1-ілбензойна кислота;
- 45 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізобутил-2,3-дигідроізоіндол-1-он;
4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-піролідин-1-ілбензойна кислота;
- 50 2-Бутоксис-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
2-Ізобутоксис-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 55 2-Етоксис-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота;
- 60 2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-

- бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойна кислота;
 2-Ізобутил-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Ізобутил-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Ізобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-дифторметоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойна кислота;
 2-Бутоксi-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-пропілбензойна кислота;
 2-Етоксi-6-етил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
 4-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота;
 2-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота;
 4-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота;
 2-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота;
 {6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-3-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота;

- 4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота;
 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метилоксазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл}-амін;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-метил-2-трифторметилбензолсульфонамід;
 5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-метилізоксазол-4-карбонова кислота;
 2-Диформетокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Диформетокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 2-Диформетокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Бутокси-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойна кислота;
 2-Етокси-6-етил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-пропілбензойна кислота;
 2-Хлор-6-пропокси-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота;
 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
 4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксибензойна кислота;
 2-Диформетокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-диформетоксибензойна кислота;

- 2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота;
- 5 3-Етокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-трифторметилпіримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксазол-2-іл]-пропіонова кислота;
- 10 2-(4-Фторфенокси)-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(4-фторфенокси)-бензойна кислота;
- {6-[3-Етокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 15 {6-[3-Етокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- [2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- {6-[3-Етокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 20 [2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- {6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 3-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он;
- 25 3-(4-{6-[2-(4,5,7-Трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он;
- [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- [2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 30 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл}-амін;
- 2-Хлор-6-ізобутокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 35 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойна кислота;
- [6-(1Н-Індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
- 40 [2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
- [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
- [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін;
- 3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил;
- 45 3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил;
- 3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил;
- 3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил;
- 50 [2-(2-Метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
- 55 4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксibenзойна кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота;
- 60 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-

- трифторетокси)-бензойна кислота;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-амін;
 5 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-амін;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(хінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-
 10 4-іл]-амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-
 4-іл]-амін;
 [6-(3Н-Бензотриазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 15 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-
 амін;
 {6-[3-Метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 20 [2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-
 4-іл}-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(4-метоксипіримідин-2-іл)-феніл]-
 піримідин-4-іл]-амін;
 25 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піримідин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл)-феніл]-
 піримідин-4-іл]-амін;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(4-метилтіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-
 іл]-амін;
 30 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(6-метоксипіразин-2-іл)-феніл]-піримідин-
 4-іл]-амін;
 6-(4-(6-((2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-N, N-
 диметилпіримідин-4-амін;
 [2-(2-Метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін;
 35 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-
 метоксибензамід;
 2,N-Диетокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 бензамід;
 N-Бензилокси-2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 40 бензамід;
 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-
 гідроксиетокси)-бензамід;
 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-
 ізопропоксибензамід;
 45 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-
 гідроксиетокси)-бензамід;
 6-{6-[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-он;
 6-{6-[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензо[d]ізоксазол-3-он;
 4-{6-[2-(2,7-Дихлор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна
 50 кислота;
 4-{6-[2-(2,4-Дихлор-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна
 кислота;
 4-{6-[2-(4-Бром-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
 55 2-[4-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-іл]-
 ацетамід;
 2-[4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-
 іл]-ацетамід;
 4-(6-[2-(5,6-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-2-етоксибензойна
 60 кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-((Е)-2-фторвінілсульфаніл)-бензойна кислота;
 5-{6-[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(1Н-тетразол-5-іл)-фенол;
 Складний етиловий ефір 3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-
 5 піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 [2-(2-Метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-амін;
 3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-пропіламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-
 карбонова кислота;
 4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-
 10 ол;
 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-ол; та
 2-Етоксид-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна
 кислота.

30) На додаток до найбільш кращих сполук, перерахованих у варіанті здійснення 27),
 15 додаткові найбільш переважні сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з
 наступних сполук:

(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 карбоніл)-амід етансульфонової кислоти;
 7-Фтор-1-(2-{6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-3-метоксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-
 20 1Н-індол-2-карбонітрил;
 7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(5-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1Н-
 індол-2-карбонітрил;
 1-(2-{6-[3-Етоксид-4-((5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-
 етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 25 1-(2-{6-[4-(2,5-Диметил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-
 метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 1-(2-{6-[3-Етил-4-гідроксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-
 карбонітрил;
 1-(2-{6-[4-(1,5-Диметил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-
 30 метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 1-(2-{6-[4-(1,2-Диметил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-
 метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 7-Фтор-1-(2-{6-[4-((5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-
 етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 35 7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-4-метокситіофен-2-іл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-
 метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 1-(2-{6-[4-(2-Циклопропіл-1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-
 фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
 40 трифторметоксифенокси)-оцтова кислота;
 7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-
 карбонітрил;
 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он;
 45 7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-оксо-2,3-дигідро-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-
 4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-(2,2,2-
 трифторетокси)-тіофен-2-карбонова кислота;
 (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилфенокси)-
 50 оцтова кислота;
 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-
 [1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он;
 2-Бутоксид-6-хлор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил-1,1,2,2-
 d4)аміно)піримідин-4-іл)бензойна кислота;
 55 5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-
 карбонова кислота;
 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-(2,2,2-
 трифторетокси)-тіофен-2-карбонова кислота;
 2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-
 60 феніламіно)-пропіонова кислота;

- 5-(6-[2-(2-Ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-трифторметил-тіофен-2-карбонова кислота;
- 5-(6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;
- 5 7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гідроксиізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- N-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оксаламова кислота;
- 7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гідроксиізоксазол-5-іл)-3-метоксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 10 5-(6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
- (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;
- 15 1-(2-{6-[4-(2-Циклопропіл-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 5-(6-[2-(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- (4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;
- 20 7-Фтор-1-{2-[6-(4-гідрокси-3-трифторметоксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 1-{2-[6-(3-Хлор-4-гідроксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 25 5-(6-[2-(4,6-Дихлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-(6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота;
- (4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота;
- 30 5-(6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 2-Бутоксид-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 35 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифенол;
- 3-Етоксид-5-{6-[2-(3-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
- 5-(6-[2-(2-Ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 40 (2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтова кислота;
- 2-Бутоксид-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 45 5-(6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-(6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он;
- 50 5-(6-[2-(4,6-Дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-(6-[2-(2-Ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 55 5-(6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-(6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота;
- 60

- (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;
- 1-{2-[6-(3-Етоксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 5 Амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;
- 5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;
- 10 2-Бутоксифеніл-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-фторбензойна кислота;
- 2-Бутоксифеніл-6-хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;
- 15 2-Хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксибензойна кислота;
- 5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 20 5-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
- 5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
- 25 5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота;
- 2-Хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксифеніл-2-карбонової кислоти;
- (4-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;
- 30 (4-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-дифторметоксибензойна кислота;
- 35 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етилсульфанілбензойна кислота;
- 40 7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 3-(3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етоксифенокси)-пропіонова кислота;
- 45 3-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-пропіонова кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-3-фторбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензолсульфонамід;
- 50 1-(2-{6-[3-Етоксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 3-(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-іл)-пропіонова кислота;
- 55 7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оксооцтова кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойна кислота;
- 60

- 4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойна кислота;
- 5 4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота;
- 5-{6-[2-(2-Ціано-5,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 10 5-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 5-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
- 15 (4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота;
- (4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота;
- 20 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойна кислота;
- 25 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
- 30 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
- 35 4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота;
- 4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-амінобензойна кислота;
- 40 2-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-5-карбонова кислота;
- 7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-2-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- Складний метиловий ефір 2-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
- 45 7-Фтор-1-{2-[6-(4-(2-гідроксиетокси)-феніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 50 7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
- N-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-формахід;
- 55 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
- 60

- 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
 5 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
 1-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-3-етилсечовина;
 1-{2-[6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 10 1-{2-[6-(3Н-Бензотриазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил;
 15 1-{2-[6-(3-Етоксидифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 Складний метиловий ефір 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фторбензойної кислоти;
 20 7-Фтор-1-{2-[6-(4-гідрокси-3-трифторметилфеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил;
 3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етоксибензойна кислота;
 Складний етиловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-карбонової кислоти;
 25 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота;
 30 3-{5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-іл}-пропіонова кислота;
 3-{3-Етоксидифеніл-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл}-пропіонова кислота;
 (Е)-3-{3-Етоксидифеніл-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл}-акрилова кислота;
 35 4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота;
 3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 40 3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота;
 N-(3-Етоксидифеніл-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбоніл)-метансульфонамід;
 Етиламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 45 Диметиламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 (2-Гідроксиетил)-амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 50 Ізопропіламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 (2-Метоксиетил)-амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5-6-((2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл}-3-етоксидифеніл-2-карбоксамід;
 55 Гідроксиамід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 (3-Етоксидифеніл-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-метанол;
 60 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізопропокситіазол-

- 5-карбонова кислота;
 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-метокситіазол-5-карбонова кислота;
 4-Етокси-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонова кислота;
 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-пропокситіазол-5-карбонова кислота;
 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізобутилтіазол-5-карбонова кислота;
 Складний карбоксиметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний диметилкарбамоїлметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний бутирилоксиметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний етоксикарбонілоксиметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний 5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-ілметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний 2-диметиламіноетилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний феніловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 Складний етиловий ефір (4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-пропінової кислоти;
 {6-[4-Етокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокситіофен-2-карбоксамідин;
 3-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он;
 5-{6-[2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(2Н-тетразол-5-іл)-4-трифторметилтіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-амін;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокси-3-трифторметилтіофен-2-карбоксамідин;
 3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он;
 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-N-гідроксибензамід;
 5-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-ізоксазол-3-ол;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-піридин-2-ілтіофен-2-карбонова кислота;
 [6-(4-Етиламініотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [6-(4-Етиламініотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [6-(4-Етиламініотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 N-Етил-N-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-іл)-формамід;
 N-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-формамід;
 N-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонамід;
 N-(3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-3-гідроксипропіонамід;
 (3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-сечовина; та
 5-{6-[2-(2-Ціано-3,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-

трифторметилтіофен-2-карбонова кислота.

31) На додаток до кращих сполук, перерахованих у варіанті здійснення 28), додаткові кращі сполуки у відповідності з варіантом здійснення 1) вибирають з наступних сполук:

1-(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-етанол;

Складний метиловий ефір (2-етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтової кислоти;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-трифторметилпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил;

3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-метоксибензойна кислота;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил;

4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-метоксиетил)-бензамід;

7-Фтор-1-{2-[6-імідазо[1,2-а]піридин-6-ілпіримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил;

7-Фтор-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил;

1-{2-[6-(2-Циклопропілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил;

1-{2-[6-(2-Азетидин-1-ілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил;

4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метокси-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил;

(4-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;

(4-{6-[2-(2-Ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота;

5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота;

5-{6-[2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота;

(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтова кислота;

5-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифтор-метилтіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифтор-метилтіофен-2-карбонова кислота;

5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота;

[6-(3-Етоксид-4-оксазол-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін; та

(2-Хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота.

Сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 31) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати як лікарські засоби, наприклад, у формі фармацевтичних композицій для ентерального (як, особливо, перорального, наприклад, у формі таблетки або капсули) або парентерального введення (включаючи місцеве нанесення або інгаляцію).

Виготовлення фармацевтичних композицій можна здійснювати за способом, відомим будь-якому спеціалісту у даній галузі техніки (див., наприклад, Remington, The Science and Practice of

Pharmacy, 21-е видання (2005), частина 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубліковано Lippincott Williams & Wilkins]) шляхом введення описаних сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей, необов'язково у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, у галенову лікарську форму разом з придатними, нетоксичними, інертними, терапевтично сумісними твердими або рідкими речовинами-носіями та, за необхідності, звичайними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Даний винахід також відноситься до способу попередження/профілактики або лікування захворювання або розладу, згаданих у даній заявці, що включає введення суб'єкту фармацевтично активної кількості сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 31).

У переважному варіанті здійснення винаходу, кількість, що вводиться, складає між 1 мг та 2000 мг на добу, зокрема, між 5 мг та 1000 мг на добу, більш переважно між 25 мг та 500 мг на добу, особливо, між 50 мг та 200 мг на добу.

У випадках, коли для опису області числових значень застосовують слово "між", тоді його слід розуміти як таке, що означає, що кінцеві точки зазначеного діапазону явно включені у такий діапазон. Наприклад: якщо температурний діапазон описується між 40 °C та 80 °C, тоді це означає, що кінцеві точки 40 °C та 80 °C включені у діапазон; або якщо змінна визначена як ціле число між 1 та 4, це означає, що змінна являє собою ціле число 1, 2, 3 або 4.

Якщо не використовують відносно температур, тоді термін "приблизно", що знаходиться перед числовим значенням "X" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 10 % X до X плюс 10 % X, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від X мінус 5 % X до X плюс 5 % X. У окремому випадку, що стосується температур, термін "приблизно", що знаходиться перед температурою "Y" у даній заявці відноситься до інтервалу, який розповсюджується від температури Y мінус 10 °C до Y плюс 10 °C, та переважно до інтервалу, який розповсюджується від Y мінус 5 °C до Y плюс 5 °C.

Для уникнення яких-небудь сумнівів слід зазначити, що якщо сполуки описуються як придатні для попередження/профілактики або лікування певних захворювань, такі сполуки також придатні для застосування для приготування лікарського засобу для попередження/профілактики або лікування зазначених захворювань. Подібним чином, такі сполуки також придатні для способу попередження/профілактики або лікування таких захворювань, що включає введенню суб'єктові (ссавцеві, особливо, людині), який цього потребує, ефективної кількості такої сполуки.

Сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 31) є корисними для попередження/профілактики або лікування розладів, що стосуються рецепторів EP2 та/або EP4.

Певні сполуки формули (I) у відповідності з варіантами здійснення 1) - 31) демонструють свою біологічну активність як модулятори рецепторів простагландину-2 EP2 та/або EP4 у біологічному оточенні (тобто у присутності одного або декількох ферментів, здатних руйнувати ковалентний зв'язок, приєднаний до карбонільної групи, таких як амідаза, естераза або будь-який придатний їх еквівалент, здатний знімати пролікарську групу із групи карбонової кислоти).

Захворюваннями або розладами, що стосуються EP2 та/або EP4 рецепторів, є, особливо, злоякісне новоутворення (особливо меланома, включаючи метастатичну меланому; рак легенів, включаючи недрібноклітинний рак легенів; рак сечового міхура, включаючи рак самого сечового міхура, уротеліально-клітинну карциному; карциноми нирок, включаючи нирково-клітинну карциному, метастатичну нирково-клітинну карциному, метастатичну світлоклеточну карциному нирок; злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту, включаючи колоректальний рак, метастатичний колоректальний рак, сімейний аденоматозний поліпоз (FAP), рак стравоходу, рак шлунку, рак жовчного міхура, холангіокарциному, гепатоцелюлярну карциному, та рак підшлункової залози, такий як аденокарцинома підшлункової залози або дуктальна карцинома підшлункової залози; рак ендометрію; рак яєчників; рак шийки матки; нейробластома; рак передміхурової залози, включаючи кастраційно-резистентний рак передміхурової залози; пухлини головного мозку, включаючи метастази у головний мозок, злоякісні гліоми, мультиформна гліобластома, медулобластома, менінгіоми; рак молочної залози, включаючи тричі негативну карциному молочної залози; пухлини ротової порожнини; пухлини носоглотки; торакальний рак; рак голови та шиї; лейкози, включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, Т-клітинний лейкоз дорослих; карциноми; аденокарциноми; тиреоїдна карцинома, включаючи папілярну тиреоїдну карциному; хоріокарцинома; саркома Юінга; остеосаркома; рабдоміосаркома; саркома Капоши; лімфома, включаючи лімфому Беркитта, лімфому Ходжкіна, лімфому MALT-типу; множинні мієломи; та пухлини, індуковані вірусом; особливо, меланома; рак легенів; рак сечового міхура; карциноми нирок; злоякісні новоутворення шлунково-кишкового тракту; рак ендометрію; рак яєчників; рак шийки матки; та

нейробластома);

а також подальші захворювання або розлади, що стосуються EP2 та/або EP4 рецепторів, такі як:

- 5 біль (особливо запальний біль та хвороблива менструація);
- ендометріоз;
- аутосомно-домінантна полікістозна хвороба нирок;
- гострі ішемічні синдроми у хворих з атеросклерозом;
- пневмонія; та
- нейродегенеративні захворювання, включаючи аміотрофічний латеральний склероз, удар;
- 10 хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера та зв'язану з ВІЛ деменцію;
- та, на додаток до цього, EP2 та/або EP4 антагоністи можна застосовувати для контролю жіночої фертильності.

Подальшими захворюваннями або розладами, що стосуються EP2 та/або EP4 рецепторів, є аутоімунні розлади, такі як, особливо, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит та остеоартрит;

- 15 та остеопороз.
- Сполуки формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 31), зокрема, є корисними як терапевтичні засоби для попередження/профілактики або лікування злоякісного новоутворення. Їх можна застосовувати у вигляді окремих терапевтичних засобів або у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та/або радіотерапією та/або таргетною терапією. Таке комбіноване лікування можна здійснювати одночасно, роздільно або
- 20 впродовж деякого часу.

Таким чином, винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять фармацевтично прийнятну речовину-носії, та:

- 25 сполука формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 31);
- та один або декілька цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів.

Таким чином, винахід також відноситься до набору, що містить фармацевтичну композицію, де зазначена композиція містить фармацевтично прийнятну речовину-носії, та:

- 30 сполука формули (I) у відповідності з будь-яким з варіантів здійснення 1) - 31);
- та інструкції, як застосовувати зазначену фармацевтичну композицію для попередження/профілактики або лікування злоякісного новоутворення, у комбінації з хіміотерапією та/або радіотерапією та/або таргетною терапією.

Терміни "радіотерапія" або "променева терапія" або "радіаційна онкологія", які відносяться до медичного застосування іонізуючого випромінювання для попередження/профілактики (ад'ювантна терапія) та/або лікування злоякісного новоутворення; включаючи зовнішню та внутрішню радіотерапію.

- 35 Термін "таргетна терапія" відноситься до запобігання/профілактики (ад'ювантна терапія) та/або лікування злоякісного новоутворення одним або декількома антинеопластичними засобами, такими як невеликі молекули або антитіла, які діють на конкретні типи злоякісних клітин або стромальних клітин. Деякі типи таргетної терапії блокують дію певних ферментів, білків або інших молекул, залучених у ріст та поширення злоякісних клітин. Інші типи таргетної терапії допомагають імунній системі вбивати злоякісні клітини (імунотерапія); або інгібують
- 40 ангіогенез, ріст та утворення нових кровоносних судин у пухлині; або доставляють токсичні речовини безпосередньо у злоякісні клітини та вбивають їх. Прикладом таргетної терапії, яка, зокрема, є придатною для комбінування зі сполуками даного винаходу, є імунотерапія,
- 45 особливо імунотерапія, націлена на рецептор програмованої смерті клітини 1 (PD-1 рецептор) або його ліганд PD-L1 (Zelenay та ін., 2015, Cell 162, 1-14; Yongkui Li та ін..., Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374).

При застосуванні у комбінації із сполуками формули (I), термін "таргетна терапія" особливо відноситься до засобів, таких як:

- 50 Інгібітори рецептору епідермального фактору росту (EGFR) або блокуючі антитіла (наприклад, гефінітиб, ерлотиніб, афатиніб, ікотиніб, лапатиніб, панітумумаб, залутумумаб, німотузумаб, матузумаб та цетуксимаб);
- Інгібітори RAS/RAF/MEK шляху (наприклад, вемурафеніб, сорафеніб, дабрафеніб, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, траметиніб (GSK1120212), кобіметиніб (GDC-0973/XL518), бініметиніб (MEK162, ARRY-162), селуметиніб (AZD6244));
- 55 Інгібітори ароматази (наприклад, ексеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);
- Інгібітори ангіогенезу, особливо, інгібітори VEGF сигналізації, такі як бевацумаб (авастин),
- 60 рамуцирумаб, сорафеніб або акситиніб;

Інгібітори імунних контрольних точок (наприклад: анти-PD1 антитіла, такі як пембролізумаб (ламбролізумаб, MK-3475), ніволумаб, підилізумаб (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; злиті білки, таргетовані на PD-1, такі як AMP-224; невеликі молекули - анти-PD1 засоби, такі як, наприклад, сполуки, розкриті у WO2015/033299, WO2015/044900 та WO2015/034820; анти-PD1L антитіла, такі як BMS-936559, атезолізумаб (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, авелумаб (MSB0010718C), дурвалумаб (MEDI4736); анти-PDL2 антитіла, такі як AMP224; анти-CTLA-4 антитіла, такі як іпілімумаб, тремілімумаб; анти-лімфоцитактивуючий ген 3 (LAG-3) антитіла, такі як BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; анти-T-клітинний імуноглобулін муцин-3 (TIM-3) антитіла, такі як MBG453; анти-CD137/4-1BB антитіла, такі як BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; анти-T-клітинний імунорецептор з Ig та ITIM доменами (TIGIT) антитіла, такі як RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

Методи, що включають вакцинацію (наприклад, вакцинація дендритними клітинами, вакцинація пептидом або білком (наприклад, gp100 пептидом або MAGE-A3 пептидом);

Повторне введення отриманих від хворих або аллогенних (чужих) злоскісних клітин, генетично модифікованих для секреції імуномодулюючих факторів, таких як вакцина на основі трансфікованих геном гранулоцитарного-моноцитарного колонієстимулюючого фактору (GM-CSF) пухлинних клітин (GVAX) або вакцина на основі трансфікованих геном ліганду fms-подібної тирозинкінази-1 (Flt-3) пухлинних клітин (FVAX), або вакцина на основі GM-CSF пухлинних клітин, збагачених Toll-подібним рецептором (TEGVAX);

Адоптивна імунотерапія на основі T-клітин, включаючи сконструйовані T-клітини з химерним антигенним рецептором (CAR) (наприклад, CTL019);

Терапія на основі цитокінів або імуноцитокінів (наприклад, альфа-інтерферон, бета-інтерферон, гамма-інтерферон, інтерлейкін 2, інтерлейкін 15);

Агоністи Toll-подібних рецепторів (TLR) (наприклад, резиквімод, іміквімод, глюкопіранозил-ліпід A, CpG олігодезоксинуклеотиди);

Аналоги талідоміду (наприклад, леналідомід, помалідомід);

Інгібітори індоламін-2,3-діоксигенази (IDO) та/або триптофан-2,3-діоксигенази (TDO) (наприклад, RG6078/NLG919/GDC-0919; індоксимод/1MT (1-метилтриптофан), INCB024360/епакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

Активатори T-клітинних костимулюючих рецепторів (наприклад, антитіла анти-OX40/CD134 (надсімейство рецепторів факторів некрозу пухлини, член 4, такі як RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), анти-OX40-ліганд/CD252; анти-глюкокортикоїд-індукований ген сімейства TNFR (GITR) (такі як TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), анти-CD40 (суперсімейство рецепторів TNF, член 5) (такі як дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); анти-CD40-ліганд антитіла (такі як BG9588); анти-CD27 антитіла, такі як варлілумаб);

Молекули, які зв'язують пухлиноспецифічний антиген, а також поверхневий маркер T-клітин, як, наприклад, біспецифічні антитіла (наприклад, RG7802 таргетоване на CEA та CD3) або фрагменти антитіл, міметичні білки – антитіла, такі як розроблені білки з анкіриновим повтором (DARPINS), що залучає T-клітини біспецифічний активатор (BITE, наприклад, AMG103, AMG330);

Антитіла або інгібітори з низькою молекулярною масою, таргетовані на рецептор колонієстимулюючого фактору-1 (CSF-1R) (наприклад, емактузумаб (RG7155), кабіралізумаб (FPA-008), PLX3397);

Агенти, таргетовані на контрольні точки імунних клітин природних клітин-кілерів, такі як антитіла проти імуноглобуліноподібних рецепторів клітин-кілерів (KIR), наприклад, лірилумаб (IPH2102/BMS-986015);

Агенти, таргетовані на аденозинові рецептори або ектонуклеази CD39 та CD73, які перетворюють АТФ у аденозин, такі як MEDI9447 (анти-CD73 антитіло), PBF-509; CPI-444 (антагоніст рецептору аденозину A2a).

При застосуванні у комбінації зі сполуками формули (I), інгібітори імунних контрольних точок, такі як перераховані у пункті d) та, особливо, ті, які таргетовані на рецептор програмованої смерті клітини 1 (PD-1 рецептор) або його ліганд PD-L1, є кращими.

Термін "хіміотерапія" відноситься до лікування злоскісного новоутворення одним або декількома цитотоксичними антинеопластичними засобами ("цитотоксичними хіміотерапевтичними засобами"). Хіміотерапію часто застосовують у комбінації з іншими видами лікування злоскісних новоутворень, такими як променева терапія або хірургічне втручання. Термін, особливо, відноситься до звичайних цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів, дія яких викликає загибель клітин, які діляться занадто швидко, що є однією з головних властивостей більшості ракових клітин. При хіміотерапії можна застосовувати один лікарський препарат за

приймання (однокомпонентна хіміотерапія) або декілька лікарських препаратів відразу (комбінована хіміотерапія або поліхіміотерапія). Хіміотерапія з використанням лікарських препаратів, які набувають цитотоксичної активності тільки при впливі світла, називається фотохіміотерапією або фотодинамічною терапією.

5 Термін "цитотоксичний хіміотерапевтичний засіб" або "хіміотерапевтичний засіб", як використовується у даній заявці, відноситься до активного антинеопластичного засобу, який індукує апоптоз або некротичну загибель клітин. При застосуванні у комбінації зі сполуками формули (I), термін особливо відноситься до звичайних цитотоксичних хіміотерапевтичних засобів, таких як:

10 алкілюючі засоби (наприклад, мехлоретамін, хлорамбуцил, циклофосфамід, іфосфамід, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, дакарбазин, темозоломід, фотемустин, тіотепа або алтретамін; особливо циклофосфамід, кармустин, мелфалан, дакарбазин, або темозоломід);

15 лікарські препарати на основі платини (особливо, цисплатин, карбоплатин або оксаліплатин);

антиметаболітні лікарські препарати (наприклад, 5-фторурацил, фолієва кислота/лейковорин, капецитабін, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабін, цитарабін, флударабін або пеметрексед; особливо, 5-фторурацил, фолієва кислота/лейковорин, капецитабін, метотрексат, гемцитабін або пеметрексед);

20 протипухлинні антибіотики (наприклад, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, актиноміцин-D, блеоміцин, мітоміцин-C або мітоксантрон; особливо доксорубіцин);

інгібітори мітозу (наприклад, паклітаксел, доцетаксел, іксабепілон, вінбластин, вінкрисдин, вінорелбін, віндезин або естрамустин; особливо паклітаксел, доцетаксел, іксабепілон або вінкрисдин); або

25 інгібітори топоізомерази (наприклад, етопозид, теніпозид, топотекан, іринотекан, дифломотекан або еломотекан; особливо етопозид або іринотекан).

При застосуванні у комбінації зі сполуками формули (I), кращими цитотоксичними хіміотерапевтичними засобами є вищезгадані алкілюючі засоби (особливо фотемустин, циклофосфамід, іфосфамід, кармустин, дакарбазин та їх проліки, такі як, особливо, темозоломід; або фармацевтично прийнятні солі цих сполук; зокрема темозоломід); інгібітори мітозу (особливо паклітаксел, доцетаксел, іксабепілон; або фармацевтично прийнятні солі цих сполук; зокрема паклітаксел); лікарські препарати на основі платини (особливо цисплатин, оксаліплатин та карбоплатин); а також етопозид та гемцитабін.

30 Хіміотерапію можна здійснювати з лікувальною метою або для продовження життя або пом'якшення симптомів.

Комбінована хіміотерапія означає застосування лікарських препаратів з іншими видами лікування злоякісних новоутворень, такими як променева терапія або хірургічне втручання.

Індукційна хіміотерапія є терапією "першої лінії" злоякісного новоутворення хіміотерапевтичним лікарським препаратом. Цей тип хіміотерапії застосовують для лікувальної мети.

Закріплюючу хіміотерапію здійснюють після ремісії з метою продовжити загальний час життя без ознак захворювання та поліпшити загальну виживаність. Лікарський препарат, що вводиться у цьому випадку, являє собою той же лікарський препарат, за допомогою якого була досягнута ремісія.

45 Посилена хіміотерапія ідентична закріплюючій хіміотерапії, але застосовують лікарський препарат інший, ніж застосовували для індукційної хіміотерапії.

Комбінована хіміотерапія включає лікування пацієнта декількома різними лікарськими препаратами одночасно. Лікарські препарати відрізняються за механізмом дії та побічними ефектами. Найбільшою перевагою є мінімізація шансів розвитку резистентності до якого-небудь одного препарату. Також лікарські препарати часто можна застосовувати у більш низьких дозах, що знижує токсичність.

Неоад'ювантну хіміотерапію здійснюють до місцевого лікування, такого як хірургічне втручання, та вона призначена для зменшення первинної пухлини. Її також здійснюють для злоякісних новоутворень з високим ризиком мікрометастатичного захворювання.

55 Ад'ювантну хіміотерапію здійснюють після місцевого лікування (радіотерапії або хірургічного втручання). Її можна застосовувати при наявності невеликого числа доказів наявності раку, але і присутності ризику рецидиву. Вона також корисна для індукування загибелі будь-яких ракових клітин, які поширилися у інші частини тіла. Ці мікрометастази можна лікувати ад'ювантною хіміотерапією та можна зменшити частоту рецидивів, викликаних цими розосередженими клітинами.

Підтримуюча хіміотерапія являє собою повторне лікування низькими дозами для продовження ремісії.

Рятувальну хіміотерапію або паліативну хіміотерапію здійснюють без лікувальної мети, а просто, щоб зменшити пухлинне навантаження та збільшити тривалість життя. Для цих режимів у цілому очікується кращий профіль токсичності.

Термін "одночасно", коли він відноситься до виду введення, означає у даній заявці те, що зазначений вид введення полягає у введенні двох або більшого числа активних компонентів та/або здійснення методів лікування у приблизно один і той же час; де слід розуміти, що одночасне введення приведе до впливу на суб'єкта двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування у один і той же час. Коли введення здійснюється одночасно, зазначені два або більше число активних компонентів можна вводити у комбінації фіксованих доз, або у еквівалентній комбінації нефіксованих доз (наприклад, з використанням двох або більшого числа різних фармацевтичних композицій, що підлягають введенню одним і тим же шляхом введення у приблизно один і той же час), або за допомогою комбінації нефіксованих доз з використанням двох або більшого числа різних шляхів введення; де зазначене введення приводить до практично одночасного впливу на суб'єкта двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування. Наприклад, при застосуванні у комбінації з хіміотерапією та/або придатною таргетною терапією, EP2/EP4 антагоністи даного винаходу передбачається застосовувати "одночасно".

Термін "комбінація фіксованих доз", коли він відноситься до виду введення, означає у даній заявці те, що зазначений вид введення полягає у введенні однієї єдиної фармацевтичної композиції, що містить два або більше число активних компонентів.

Термін "роздільно", коли він відноситься до виду введення, означає у даній заявці те, що зазначений вид введення полягає у введенні двох або більшого числа активних компонентів та/або здійснення методів лікування у різні моменти часу; де слід розуміти, що окреме введення приведе до фази лікування (наприклад, щонайменше 1 година, особливо щонайменше 6 годин, особливо, щонайменше 12 годин), де суб'єкт зазнає впливу двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування у один і той же час; але окремо введення може також привести до фази лікування, де впродовж певного періоду часу (наприклад, щонайменше 12 годин, особливо, щонайменше одного дня) суб'єкт піддається впливу тільки одного із двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування. Роздільне введення, особливо, відноситься до ситуацій, де щонайменше один з активних компонентів та/або методів лікування вводять/здійснюють із періодичністю, яка суттєво відрізняється від щоденного (такого як один раз або два рази на день) введення/здійснення (наприклад, де один активний компонент та/або метод лікування вводять/здійснюють, наприклад, один раз або два рази на день, а інший вводять/здійснюють, наприклад, раз на два дні, або один раз на тиждень або із ще більшими проміжками). Наприклад, при застосуванні у комбінації з радіотерапією, EP2/EP4 антагоністи даного винаходу передбачається застосовувати "роздільно".

Під введенням "впродовж деякого часу" у даній заявці мається на увазі наступне введення/здійснення двох або більшого числа активних компонентів та/або методів лікування у різний час. Термін, зокрема, відноситься до методу введення/здійснення, у відповідності з яким усе введення/здійснення одного з активних компонентів та/або методів лікування завершують до початку введення/здійснення іншого/інших. Таким чином, можна вводити/здійснювати один з активних компонентів та/або методів лікування впродовж декількох місяців перед введенням/здійсненням іншого/інших активного(-их) компоненту(-ів) та/або методу(-ів) лікування.

Введення "впродовж деякого часу" також охоплює ситуації, де сполука формули (I) буде застосовуватися для лікування, яке починається після припинення первісного хіміотерапевтичного (наприклад, індукційної хіміотерапії) та/або радіотерапевтичного лікування та/або таргетної терапії, де необов'язково зазначене лікування буде здійснюватися у комбінації з додатковим/триваючим хіміотерапевтичним та/або радіотерапевтичним лікуванням та/або таргетною терапією (наприклад, у комбінації із закріплюючою хіміотерапією, посиленою хіміотерапією, ад'ювантною хіміотерапією, або підтримуючою хіміотерапією; або їх радіотерапевтичними еквівалентами); де таке додаткове/триваюче хіміотерапевтичне та/або радіотерапевтичне лікування та/або така таргетна терапія будуть здійснюватися одночасно, роздільно, або впродовж деякого часу у розумінні "здійснення не з тією ж самою періодичністю".

Сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1) - 31), також є корисними у способі модулювання імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I); де зазначена ефективна кількість реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта; де, особливо, зазначена ефективна кількість:

протидіє поляризації пухлина-асоційованих макрофагів на користь пухлино-промотуючих M2

макрофагів; та/або

понижуюче регулює активацію, експансію та/або ефекторну функцію імуносупресивних клітин, які накопичуються у пухлині (особливо, регуляторних Т-клітин (Tregs) та/або супресорних клітин мієлоїдного походження (MDSC)); та/або

5 підвищуюче регулює IFN- γ та/або TNF- α та/або IL-12 та/або IL-2 експресію у імунних клітинах, таких як природні клітини-кілери, Т-клітини, дендритні клітини та макрофаги (що приводить до індукції апоптозу пухлинних клітин та/або стримування онкогенезу); та/або

безпосередньо або побічно протидіє пригніченій активації, IL-2 відповідності та експансії цитотоксичних Т-клітин (тим самим зменшуючи місцеву імуносупресію).

10 Сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1) - 31), також є корисними у способі зменшення швидкості росту пухлини та/або зменшення розміру пухлини у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I); де зазначена ефективна кількість понижуюче регулює ангіогенез пухлини (особливо, шляхом зменшення рухливості клітин ендотелію та/або виживаності, та/або шляхом зменшення експресії VEGF (фактор росту ендотелію судин)); та/або, де зазначена ефективна кількість знижує виживаність пухлинних клітин та/або індукуює апоптоз пухлинних клітин (особливо, шляхом інгібування PI3K/AKT та MAPK сигналізації).

20 Сполуки формули (I), як визначено у варіантах здійснення 1) - 31), також є корисними у способі модуляції імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину, що включає введення ефективної кількості сполуки формули (I); де зазначена ефективна кількість реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта; де зазначена ефективна кількість активує цитотоксичність та вироблення цитокінів природними клітинами-кілерами та/або цитотоксичними Т-клітинами.

25 Крім того, будь-які переваги та (під-)варіанти здійснення, зазначені для сполук формули (I) (або для самих сполук, їх солей, композицій, що містять сполуки або їх солі, або для застосувань сполук або їх солей, і т.д.), застосовуються з урахуванням відповідних змін, до сполук формули (II) та формули (III).

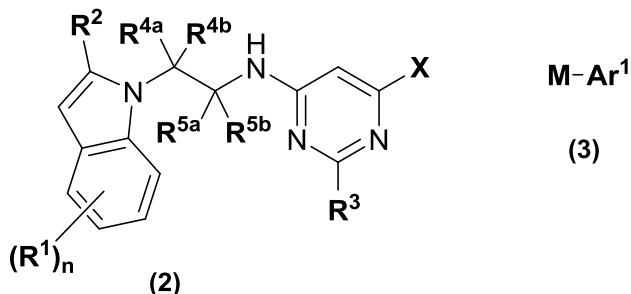
Одержання сполук формули (I):

30 Сполуки формули (I) можна одержати за допомогою добре відомих літературних методів, за допомогою методів, наведених нижче, за допомогою методів, наведених у експериментальному розділі нижче, або за допомогою аналогічних методів. Оптимальні умови реакцій можуть варіюватися в залежності від конкретно використовуваних реагентів або розчиннику, але такі умови може визначити фахівець у даній галузі за допомогою рутинних методик оптимізації. У деяких випадках порядок проведення нижченаведених реакційних схем та/або реакційних стадій можна варіювати для того, щоб сприяти протіканню реакції або уникнути небажаних продуктів реакції. У загальній послідовності реакцій, викладеній нижче, родові групи R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} та Ar^1 є такими, як визначено для формули (I). Інші скорочення, використовувані у даній заявці, чітко визначені, або є такими, як визначено у експериментальному розділі. У деяких випадках родові групи R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} та Ar^1 можуть бути несумісними із сукупністю інших груп, проілюстрованою на схемах нижче, та тому будуть потребувати використання захисних груп (PG). Застосування захисних груп добре відомо у даній галузі техніки (див., наприклад, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для цілей даного обговорення буде передбачатися, що такі захисні групи за необхідності знаходяться на своїх місцях. У деяких випадках кінцевий продукт можна додатково модифікувати, наприклад, шляхом маніпулювання із замісниками з одержанням нового кінцевого продукту. Ці маніпуляції можуть включати, без обмеження перерахованими, відновлення, окиснення, алкілювання, ацилювання, гідроліз та каталізовані перехідним металом реакції крос-сполучення, які широко відомі фахівцям у даній галузі техніки. Отримані сполуки також можна перетворити у солі, особливо фармацевтично прийнятні солі, за допомогою способу, відомого per se.

50 Сполуки формули (I) даного винаходу можна одержати у відповідності із загальною послідовністю реакцій, викладеною нижче.

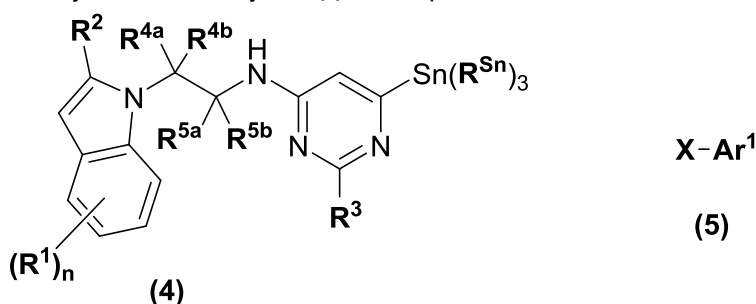
Звичайно, сполуки формули (I) можна одержати за реакцією сполуки структури (2), де X означає хлор, бром або йод, зі сполукою структури (3), де M являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти, у типових умовах реакції перехресної комбінації Сузуки, у присутності основи, такої як K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 або CsF , та каталізатору, такого як $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ або $Pd(OAc)_2$, у розчиннику, подібному етанолу, ТГФ, воді, або їх сумішам, як правило, при підвищених температурах. Альтернативно, коли M являє собою галогенід цинку, можна здійснити реакцію перехресної комбінації Негіши, використовуючи каталізатор, такий як $Pd(PPh_3)_4$, у розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, при КТ або при

підвищених температурах. Реакцію перехресної комбінації Стівлла також можна провести, коли М являє собою олово-вмісний залишок, як правило, триметилолово або трибутилолово, використовуючи каталізатор, такий як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, у розчиннику, подібному ТГФ, діоксану або ДМФА, при КТ або підвищених температурах.



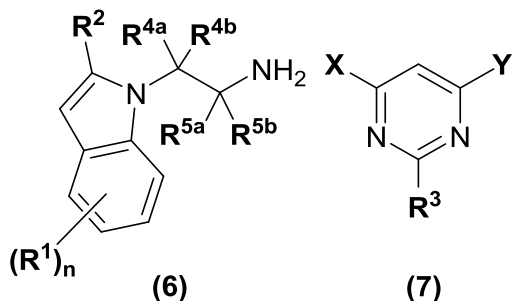
5

Альтернативно, сполуки формули (1) можна одержати шляхом сполучення за Стіллом сполуки структури (4), де R^{Sn} , як правило, означає метил або н-бутил, зі сполукою структури (5), де X означає йод, бром або хлор, у присутності каталізатора, такого як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, у розчиннику, подібному ТГФ, діоксану або ДМФА, при КТ або підвищених температурах.



10

Сполуки формули (2) можуть бути утворені за реакцією нуклеофільного ароматичного заміщення сполуки структури (6), де X являє собою Cl, Br або I, та Y являє собою Cl, Br, I або F, зі сполукою структури (7), у присутності основи, такої як TEA, DIPEA або K_2CO_3 , у розчиннику, такому як ізопропанол, бутанол, ДМФА або ТГФ, при КТ або підвищених температурах.



15

Сполуки формули (3) можна одержати з комерційних джерел, або синтезувати за методами, описаними у літературі, або методами, відомими фахівцям у даній галузі техніки. Похідна боронової кислоти може бути утворена за реакцією борилювання Міяура, шляхом перехресної комбінації біс(пінаcolato)дибору з арилгалогенідами або трифлатами, у присутності основи, такої як ацетат калію, та каталізатору, такого як $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Альтернативно, похідна боронової кислоти може бути утворена шляхом виконання послідовності літійування/борилювання, типово при низьких температурах, використовуючи бутиллітій або діізопропіламід літію як основу, та триізопропілборат або складний пінаколовий ефір ізопропоксиборонової кислоти, у розчиннику, такому як діетиловий ефір або ТГФ.

20

25

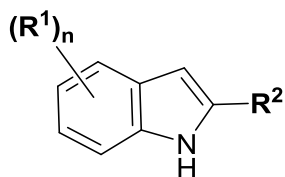
Сполуки формули (4) можуть бути утворені за реакцією сполуки формули (2) зі станнаною похідною, такою як гексаметилолово або гексабутилолово, у присутності каталізатора, такого як $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, у ряді випадків з лігандом, таким як трифеніларсин, у розчиннику, такому як діоксан, типово при підвищених температурах.

30

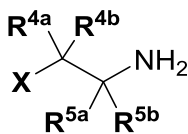
Сполуки формули (5) можна одержати з комерційних джерел, або синтезувати за методами, описаними у літературі, або методами, відомими фахівцям у даній галузі техніки.

Сполуки формули (6) можна одержати за реакцією індола формули (8) зі сполукою структури (9), де X означає хлор або бром, з основою, подібною гідроксиду натрію, у присутності агенту фазового переносу, подібного гідросульфату тетрабутиламонію, у розчиннику, подібному

толуолу, при КТ або при підвищених температурах.



(8)



(9)

Альтернативно, аміногрупу у сполуках формули (9) можна захистити, наприклад, трет-бутилоксикарбонільною групою, або у вигляді фталіміду. X у такому випадку може бути відхідною групою, такою як хлор, бром, йод, мезилатна, тозилатна або трифлатна група. Реакцію з індолом формули (8) можна проводити у присутності основи, такої як NaN, у розчиннику, такому як ДМФА, при низьких температурах або при КТ, або при підвищених температурах. Наступне зняття захисту з аміногрупи з одержанням сполук формули (6) можна провести за допомогою кислоти, такої як 4 н. HCl у діоксані або ТФОК у розчиннику, подібному ДХМ, у випадку трет-бутилоксикарбонільної захисної групи, та з гіdraзином у розчиннику, подібному метанолу або етанолу, у випадку фталімідної захисної групи.

Індольні сполуки формули (8) можна одержати з комерційних джерел, або синтезувати за методами, описаними у літературі, або методами, відомими фахівцеві у даній галузі техніки.

Коли R² означає нітрильну групу, можна використовувати наступну послідовність (схема 1). Нітрильний фрагмент може бути утворений шляхом дегідратації відповідного первинного амід (8-с), з використанням, наприклад, хлорангідриду ціанурової кислоти у розчиннику, такому як ДМФА, при низьких температурах або при КТ, або при підвищених температурах. Первинний амід формули (8-с) може бути утворений за реакцією відповідної карбонової кислоти формули (8-б) з реагентом, таким як тіонілхлорид або оксалілхлорид, у розчиннику, такому як ДХМ, у ряді випадків з каталітичною кількістю ДМФА, при низьких температурах, або при КТ, або при підвищених температурах, з наступною реакцією проміжного хлорангідриду кислоти з 25 % водн. розчином гідроксиду амонію, переважно при низькій температурі. Карбонова кислота формули (8-б) може бути утворена шляхом гідролізу складного ефіру формули (8-а), де R означає алкільну групу, таку як метил або етил, основою, такою як NaOH або KOH, або LiOH, у розчиннику, подібному MeOH, EtOH, ТГФ або воді, або їх суміші, при низькій температурі або при КТ або при підвищених температурах.

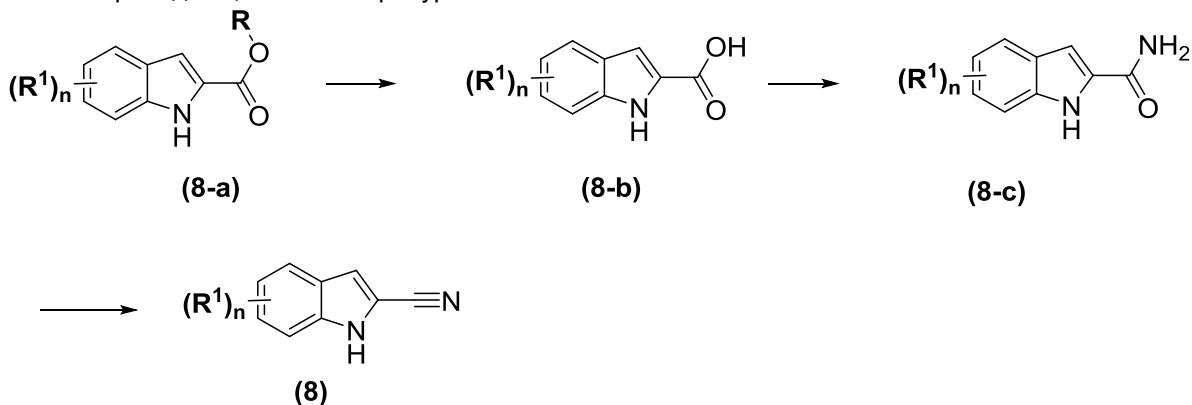


Схема 1

Сполуки формули (8-а) можна придбати у комерційних постачальників, або синтезувати у відповідності з відомими літературними методиками. Наприклад, сполуки формули (8-а) можна синтезувати, використовуючи синтез індолів за Хеметсбергером-Кніттлем, як викладено на Схемі 2. Бензальдегідні похідні формули (8-d) піддають реакції з алкілазидоацетатом (8-е), де R типово означає метил або етил, у розчиннику, такому як MeOH або EtOH, у присутності основи, такої як метилат натрію або етилат натрію, при низьких температурах або при КТ. Це дає похідну формули (8-f), яку можна перетворити у сполуку формули (8-а) при нагріванні при підвищених температурах, у розчиннику, такому як ксилол.

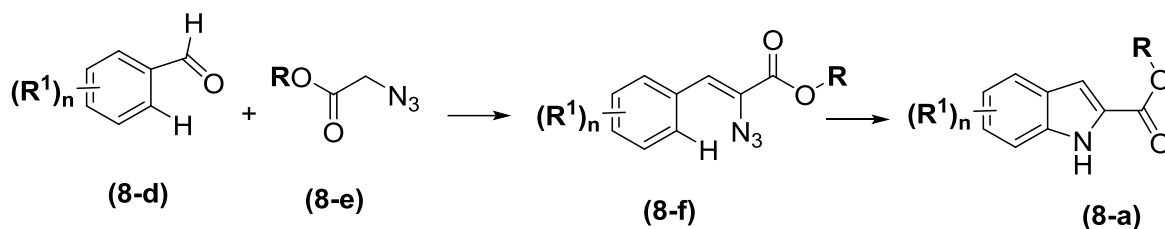
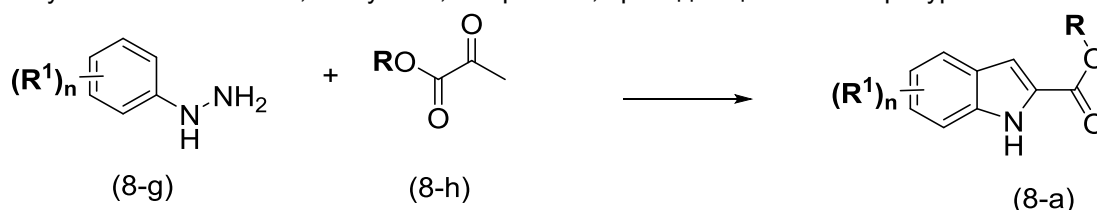


Схема 2

- 5 Сполуки формули (8-a) також можна синтезувати, використовуючи синтез індолів за Фішером, як викладено на Схемі 3. Гіdraзинову сполуку формули (8-g) можна піддати реакції з піруватною похідною формули (8-h), де R, як правило, означає метил або етил, у розчиннику, подібному MeOH, EtOH, воді або їх суміші, звичайно у присутності кислоти, такої як льодяна оцтова кислота, хлористоводнева кислота або сірчана кислота, при КТ або підвищених температурах. Проміжний гідразон можна виділити або далі перетворити безпосередньо у індол формули (8-a) у присутності кислоти, такої як поліфосфорна кислота, хлористоводнева кислота, дихлорид цинку, пара-толуолсульфонова кислота або ТФОК, у розчиннику, подібному толуолу, етанолу або етиленгліколю, або у масі, як правило, при підвищених температурах.



- 15 Сполуки формули (8), де R² означає метильну групу, можна синтезувати, використовуючи синтез індолів за Бартолі (Схема 4), де нітробензол формули (8-i) піддають реакції з галогенідом ізопропенілмагнію формули (8-j), де X означає бром або хлор, у розчиннику, подібному ТГФ, як правило, у діапазоні від низьких температур до КТ.

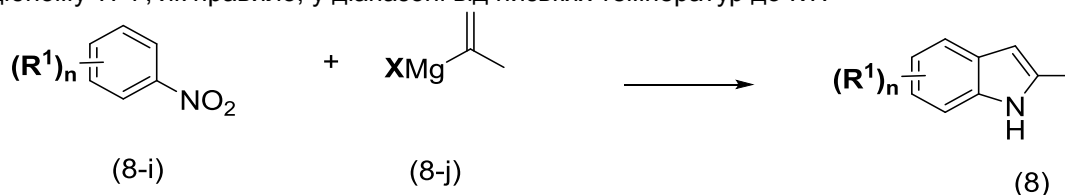


Схема 4

- 20 Альтернативно, сполуки формули (8) можуть бути утворені за допомогою синтезу індолів за Фішером, де гідразин формули (VIII-g) можна піддати реакції з ацетоном з утворенням відповідної гідразонної проміжної сполуки, яку можна перетворити у індол формули (8) у присутності кислоти, такої як поліфосфорна кислота, хлористоводнева кислота, дихлорид цинку, пара-толуолсульфонова кислота або ТФОК, у розчиннику, подібному толуолу, EtOH або етиленгліколю, або у масі, як правило, при підвищених температурах.

- 25 Альтернативно, сполуки формули (8), де R² означає метильну групу, можна одержати зі сполук формули (8-a), як викладено на Схемі 5. Складноефірні похідні формули (8-a) можна відновити до їх відповідних спиртових похідних формули (8-k), використовуючи відновник, такий як LiAlH₄, у розчиннику, подібному ТГФ, при низькій температурі, температурі навколишнього середовища або підвищеній температурі. Спиртові похідні формули (8-k) можна окислити до їх відповідних альдегідних похідних формули (8-l), використовуючи окиснювач, такий як діоксид марганцю, у розчиннику, подібному ДХМ, при КТ або підвищених температурах. Альдегідт формули (8-l) можна відновити до сполук формули (8), використовуючи, наприклад, модифікацію Хуанга-Мінлона відновлення Вольфа-Кіжнера, з використанням гідразину та KOH, у діетиленгліколі, при підвищених температурах.

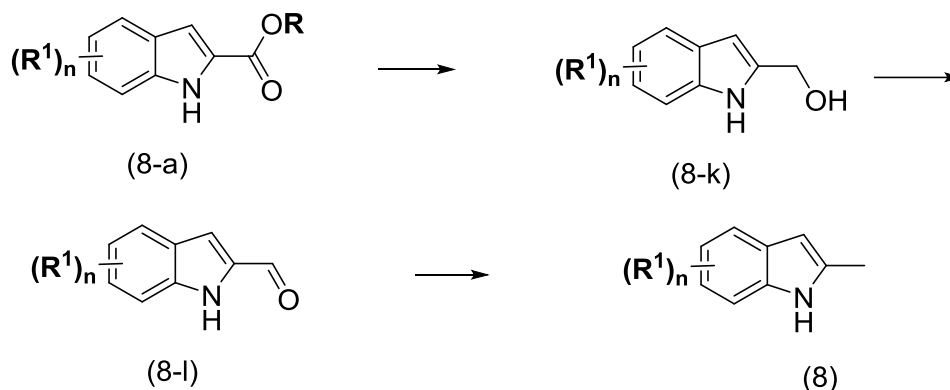


Схема 5

Альтернативно, сполуки формули (8), де R^2 означає метильну групу, можна одержати зі сполук формули (8-m), які можна придбати у комерційних постачальників, або синтезувати за методами, описаними у літературі або методами, відомими фахівцеві у даній галузі техніки (Схема 6). Азот у сполуках формули (8-m) можна захистити захисною групою PG, такою як тозилъна група або бензолсульфонильна група, за реакцією з тозилхлоридом або бензолсульфонілхлоридом, у присутності основи, такої як NaH, у розчиннику, такому як ДМФА, при низькій температурі, температурі навколишнього середовища або підвищеній температурі. Сполуки формули (8-n) потім можна піддати реакції з основою, такою як бутиллітій, у розчиннику, такому як ТГФ, переважно при низьких температурах, та потім з метилуючим реагентом, таким як йодметан, при низькій температурі або при КТ, з одержанням сполуки формули (8-o). Захисну групу PG потім можна вилучити з одержанням сполуки формули (8). Коли PG означає бензолсульфонильну або тозилъну групу, реакцію зняття захисту можна проводити у присутності основи, такої як NaOH, у розчиннику, такому як MeOH, як правило, при підвищених температурах, або з реагентом, таким як фторид тетрабутиламонію, у розчиннику, подібному ТГФ, при підвищених температурах.

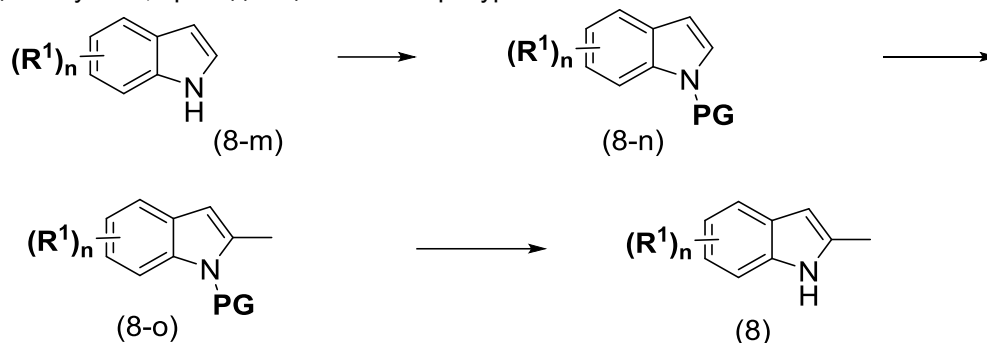
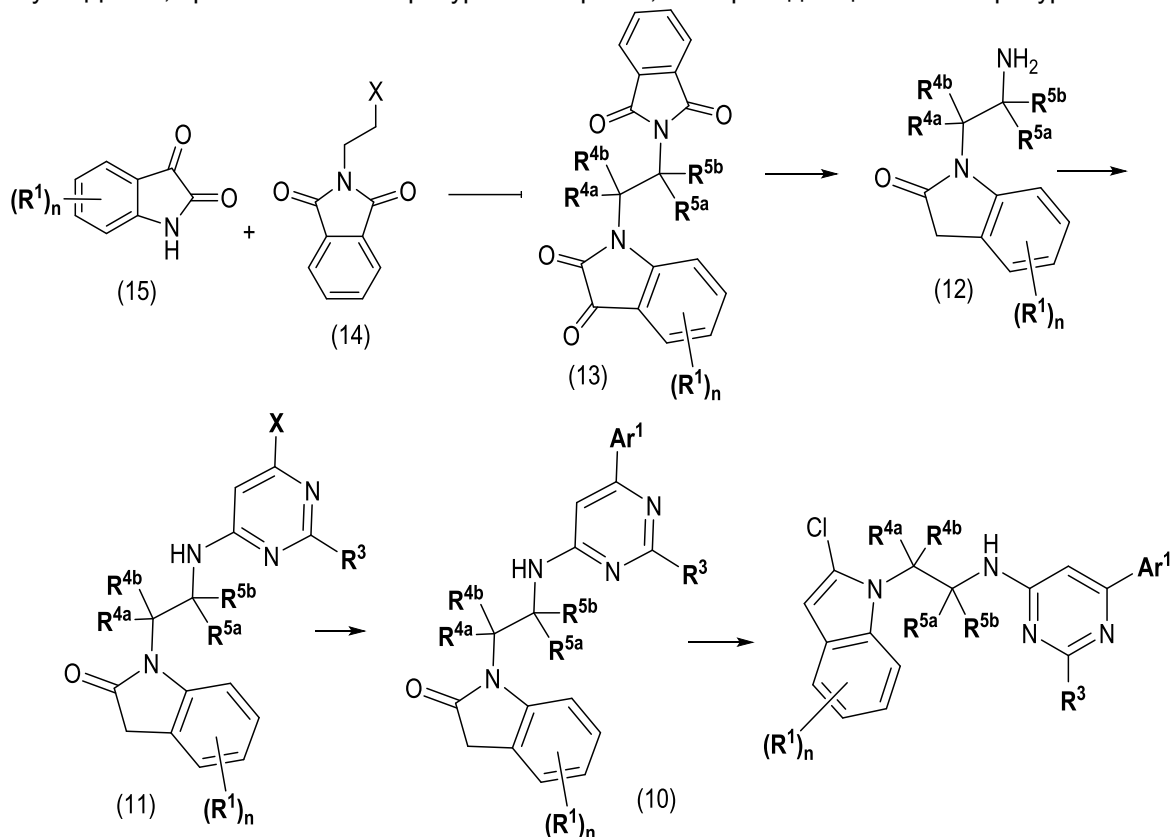


Схема 6

У деяких випадках, сполуки формули (8) можна додатково модифікувати, наприклад, шляхом маніпулювання із замісниками, з одержанням нових сполук формули (8). Ці маніпуляції можуть включати, без обмеження перерахованими, відновлення, окиснення, алкілювання, ацилювання, гідроліз та каталізовані перехідним металом реакції крос-сполучення, які широко відомі фахівцям у даній галузі техніки.

Сполуки формули (I), де R^2 означає хлор, можна синтезувати шляхом хлорування відповідних оксоіндолів формули (10) (Схема 7), у присутності хлоруючого реагенту, такого як фосфороксихлорид, переважно при підвищених температурах. У свою чергу, сполуки формули (10) можна синтезувати за реакцією перехресного сполучення за Сузукі сполуки формули (11) із похідною арилборонової кислоти формули (3), де М являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти, у присутності основи, такої як K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 або CsF, та каталізатору, такого як $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ або $Pd(OAc)_2$, у розчиннику, подібному EtOH, ТГФ, воді або їх сумішам, як правило, при підвищених температурах. Сполуки формули (11) можна синтезувати за реакцією нуклеофільного ароматичного заміщення сполуки структури (6), де X являє собою Cl, Br або I, та Y являє собою Cl, Br, I або F, зі сполукою структури (12), у присутності основи, такої як TEA, DIPEA або K_2CO_3 , у розчиннику, такому як ізопропанол, бутанол, ДМФА або ТГФ, при КТ або при підвищених температурах. Сполуки формули (12) можуть бути утворені шляхом відновлення сполук формули (13) реагентом, подібним гідразину, у розчиннику, подібному етанолу, як правило, при підвищених температурах. Сполуки формули

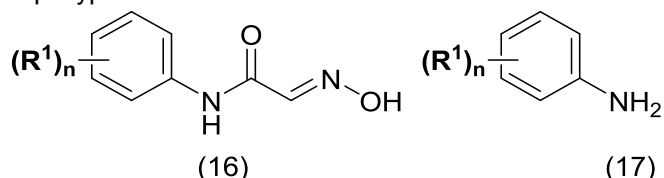
(13) можна синтезувати за реакцією сполук формули (14), де X означає відхідну групу, таку як бром або хлор, зі сполукою формули (15), у присутності основи, такої як NaH, у розчиннику, такому як ДМФА, при низьких температурах або при КТ, або при підвищених температурах.



5

Схема 7

Сполуки формули (15) можна синтезувати за реакцією сполук формули (16) із сильною кислотою, такою як, наприклад, концентрована сірчана кислота, переважно при підвищених температурах.



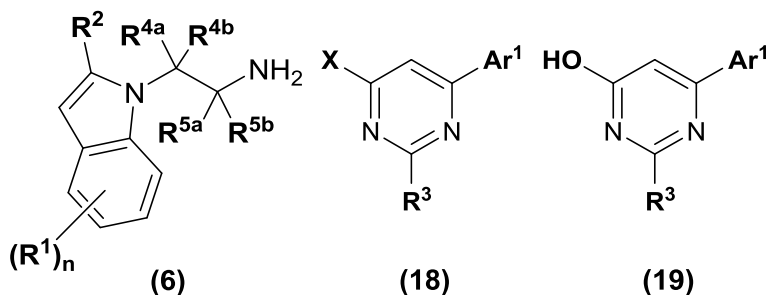
10

Сполуки формули (16) можна синтезувати за реакцією анілінів формули (17) з кислотою, такою як концентрована хлористоводнева кислота, у розчиннику, такому як вода, разом з хлоральгідратом, сульфатом натрію та гідроксиламіном, переважно при підвищених температурах.

15

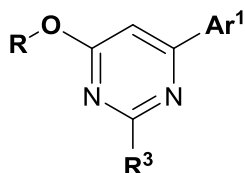
Сполуки формули (I) альтернативно можна одержати шляхом проведення стадій реакції та/або реакційних схем, описаних раніше, у іншому порядку. Наприклад, сполуки формули (I) можуть бути утворені за реакцією сполук формули (6) зі сполуками формули (18), у присутності основи, такої як TEA, DIPEA, або K₂CO₃, у розчиннику, такому як EtOH, ізопропанол, бутанол або ДМФА, переважно при підвищених температурах. Альтернативно, сполуки формули (I) можна синтезувати за реакцією сполук формули (6) зі сполуками формули (19), у присутності агенту сполучення, такого як гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)-тріс(диметиламіно)-фосфонію (BOP), гексафторфосфат (бензотриазол-1-ілокси)-трипіролідинофосфонію (PyBOP) або гексахлорциклотрифосфазен, у присутності основи, такої як DBU, DIPEA або TEA у розчиннику, такому як ТГФ, MeCN або ДМФА, при низьких температурах або при КТ, або при підвищених температурах.

25



Сполуки формули (18) можна синтезувати шляхом сполучення сполук формули (7), де X та Y являють собою хлор, бром або йод, зі сполуками формули (3), де M являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти, у типових умовах реакції перехресного сполучення Сузукі, у присутності основи, такої як K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ або CsF, та каталізатору, такого як Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) або Pd(OAc)₂, у розчиннику, подібному етанолу, ТГФ, воді, або їх сумішам, як правило, при підвищених температурах. Альтернативно, коли M являє собою галогенід цинку, можна здійснити реакцію перехресного сполучення Негіши, використовуючи каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, у розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, при КТ або при підвищених температурах. Реакцію перехресного сполучення Стілла також можна провести, коли M являє собою олово-вмісний залишок, як правило, триметилолово або трибутилолово, використовуючи каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, у розчиннику, подібному ТГФ, діоксану або ДМФА, при КТ або підвищених температурах.

Сполуки формули (19) можна синтезувати шляхом комбінації сполук формули (7), де X являє собою хлор, бром або йод, та Y являє собою гідроксил, зі сполуками формули (3), де M являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти, у типових умовах реакції перехресного сполучення Сузукі, у присутності основи, такої як K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ або CsF, та каталізатору, такого як Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) або Pd(OAc)₂, у розчиннику, подібному етанолу, ТГФ, воді, або їх сумішам, як правило, при підвищених температурах. Альтернативно, коли M являє собою галогенід цинку, можна здійснити реакцію перехресного сполучення Негіши, використовуючи каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, у розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, при КТ або при підвищених температурах. Реакцію перехресного сполучення Стілла також можна провести, коли M являє собою олово-вмісний залишок, як правило, триметилолово або трибутилолово, використовуючи каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, у розчиннику, подібному ТГФ, діоксану або ДМФА, при КТ або підвищених температурах. Альтернативно, сполуки формули (19) можуть бути утворені шляхом розщеплення алкокси групи сполук формули (20), де R означає алільну групу, таку як метил, етил або бензил, у кислотних умовах, таких як HCl, у розчиннику, такому як діоксан, при КТ або при підвищених температурах.



Сполуки формули (20) можна синтезувати шляхом сполучення сполук формули (7), де X являє собою хлор, бром або йод, та Y являє собою алкокси групу, як правило, метокси або етокс, зі сполукою формули (3), де M являє собою боронову кислоту або складний ефір боронової кислоти, у типових умовах реакції перехресної комбінації Сузукі, у присутності основи, такої як K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄ або CsF, та каталізатору, такого як Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf) або Pd(OAc)₂, у розчиннику, подібному етанолу, ТГФ, воді, або їх сумішам, як правило, при підвищених температурах. Альтернативно, коли M являє собою галогенід цинку, можна здійснити реакцію перехресного сполучення Негіши, використовуючи каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, у розчиннику, такому як ТГФ або ДМФА, при КТ або при підвищених температурах. Реакцію перехресного сполучення Стілла також можна провести, коли M являє собою олово-вмісний залишок, як правило, триметилолово або трибутилолово, використовуючи каталізатор, такий як Pd(PPh₃)₄, у розчиннику, подібному ТГФ, діоксану або ДМФА, при КТ або підвищених температурах.

Сполуки формули (8), де R¹ означає атом фтору у положенні 3 та R² означає метил, можна синтезувати, використовуючи послідовність, описану на Схемі 8. Сполуку формули (15) можна

фторувати фторуєчим реагентом, таким як трифторид діетиламіносірки (DAST), у розчиннику, такому як ДХМ, при низькій температурі або при КТ. Отримані у результаті сполуки (8-р) можна відновити відновником, таким як боран, у розчиннику, такому як ТГФ, при низькій температурі або КТ, з одержанням сполук формули (8-q). Азот у сполуках формули (8-q) можна захистити

5 захисною групою PG, такою як тозильна група, або бензолсульфонільна група, за реакцією з тозилхлоридом або бензолсульфонілхлоридом, у присутності основи, такої як NaN, у розчиннику, такому як ДМФА, при низькій температурі, температурі навколишнього середовища або підвищеній температурі. Сполуки формули (8-r) потім можна піддати реакції з основою, такою як бутиллітій, у розчиннику, такому як ТГФ, переважно при низьких температурах, та

10 потім з метилюєчим реагентом, таким як йодметан, при низькій температурі або при КТ, з одержанням сполук формули (8-s). Захисну групу PG потім можна вилучити з одержанням сполук формули (8). Коли PG означає бензолсульфонільну або тозильну групу, реакцію зняття захисту можна проводити у присутності основи, такої як NaOH, у розчиннику, такому як MeOH, як правило, при підвищених температурах, або з реагентом, таким як фторид

15 тетрабутиламонію, у розчиннику, подібному ТГФ, при підвищених температурах. Альтернативно, сполуки формули (8-r) потім можна піддати реакції з основою, такою як бутиллітій, у розчиннику, такому як ТГФ, переважно при низьких температурах, та потім із джерелом карбонової кислоти, таким як діоксид вуглецю, при низькій температурі або при КТ, з одержанням сполук формули (8-t). Первинні амідни формули (8-u) можуть бути утворені за

20 реакцією (8-t) з реагентом, таким як тіонілхлорид, оксалілхлорид або карбонілдіімідазол (CDI), у розчиннику, такому як ДХМ, у ряді випадків з каталітичною кількістю ДМФА, при низьких температурах, або при КТ, або при підвищених температурах, з наступною реакцією проміжного хлорангідриду кислоти з 25 % водн. розчином гідроксиду амонію, переважно при низькій температурі. Нітрильний фрагмент у (8-v) може бути утворений шляхом дегідратації

25 відповідного первинного амідного фрагменту у (8-u), з використанням, наприклад, хлорангідриду ціанурої кислоти у розчиннику, такому як ДМФА, при низьких температурах або при КТ, або при підвищених температурах. Захисну групу PG потім можна вилучити з одержанням сполук формули (8). Коли PG означає бензолсульфонільну або тозильну групу, реакцію зняття захисту можна проводити у присутності основи, такої як NaOH, у розчиннику, такому як MeOH, як правило, при підвищених температурах, або з реагентом, таким як фторид

30 тетрабутиламонію, у розчиннику, подібному ТГФ, при підвищених температурах.

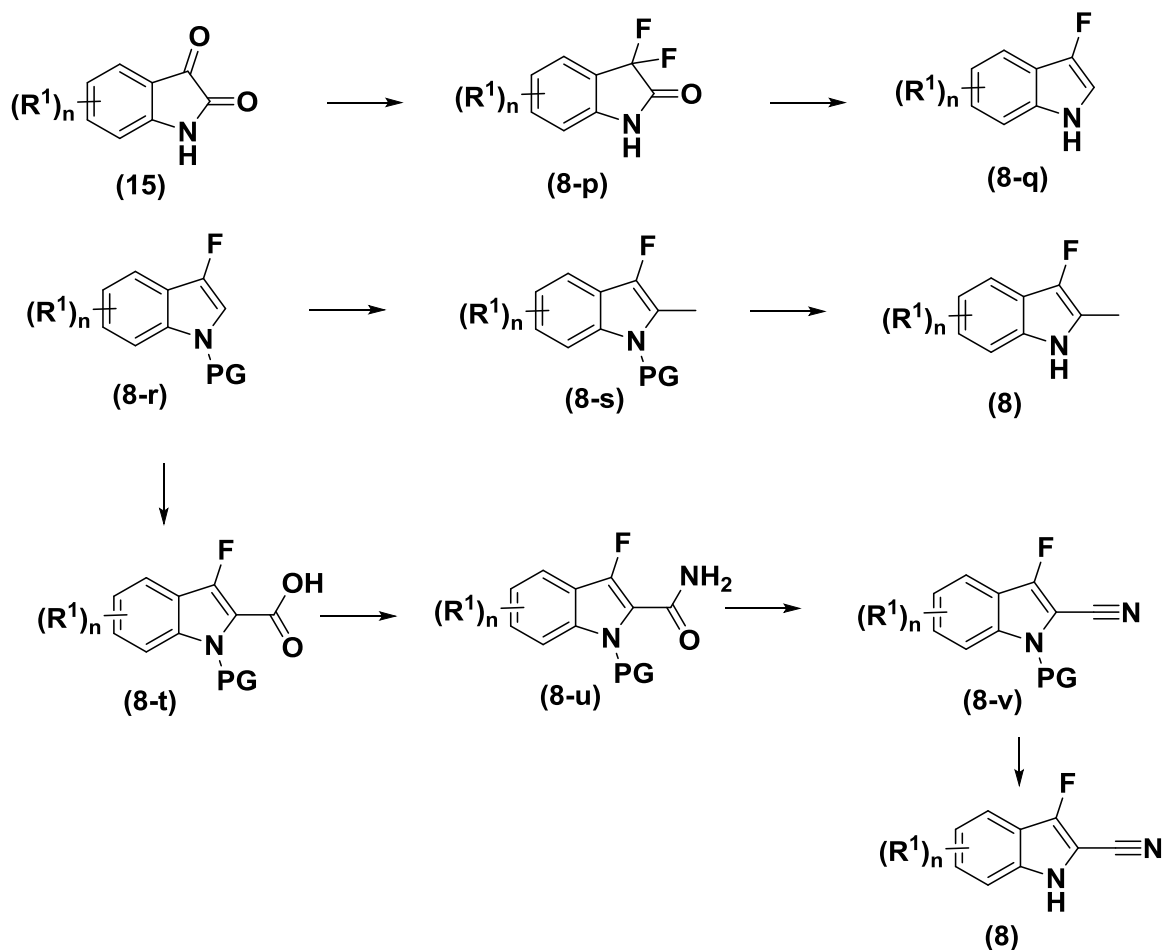


Схема 8

Наступні приклади наведені для ілюстрації винаходу. Ці приклади є винятково ілюстративними та не повинні розглядатися як обмежуючі винахід яким-небудь чином.

Експериментальний розділ

I. Хімія

Усі температури зазначені у °C. Комерційно доступні вихідні речовини використовували у тому вигляді, як вони були отримані, без додаткового очищення. Якщо не зазначено інше, усі реакції проводили у висушеному у сушильній шафі скляному посуду у атмосфері азоту. Сполуки очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії на силікагелі або за допомогою препаративної ВЕРХ. Сполуки, описані у винаході, характеризували даними, отриманими при виконанні РХ-МС (час утримання t_R наведений у хвил.; молекулярна маса, отримана з мас-спектра, наведена у г/моль), використовуючи умови, перераховані нижче. У випадках, коли сполуки даного винаходу виявляються у вигляді суміші конформаційних ізомерів, що особливо помітно у їх РХ-МС спектрах, час утримання наведений для найпоширенішого конформеру. У деяких випадках сполуки виділяють після очищення у формі відповідної солі амонію (*1), або відповідної до солі мурашиної кислоти (*2); такі сполуки відповідним чином відзначені.

Обладнання для аналітичної РХ-МС:

ВЕРХ насос: бінарний градієнтний насос, Agilent G4220A або еквівалентний;

автодозатор: Gilson LH215 (з інжектором Gilson 845z) або еквівалентний;

колонкове відділення: Dionex TCC-3000RS або еквівалентне;

дегазатор: Dionex SRD-3200 або еквівалентний;

підживлюючий насос: Dionex HPG-3200SD або еквівалентний;

ДМД детектор: Agilent G4212A або еквівалентний;

МС детектор: одноквадрупольний мас-аналізатор, Thermo Finnigan MSQPlus або еквівалентний;

ВДСР (випарювальний детектор світлового розсіювання): Sedere SEDEX 90 або еквівалентний.

РХ-МС з кислотними умовами

Метод А: колонка: Zorbax SB-aq (3.5 мкм, 4.6 × 50 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0.04 % ТФОК [елюент В]. Градієнт: 95 % В → 5 % В за 1.5 хвил. (потік: 4.5 мл/хвил.). Детектування: УФ/Видим. + МС.

Метод В: колонка: Waters XBridge C18 (2.5 мкм, 4.6 × 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0.04 % ТФОК [елюент В]. Градієнт: 95 % В → 5 % В за 1.5 хвил. (потік: 4.5 мл/хвил.). Детектування: УФ/Видим. + МС.

Метод С: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, ДМД: Acquity UPLC PDA Detector, ВДСР: Acquity UPLC ELSD. Колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1.7 мкм 2.1 × 50 мм від Waters, термостатована у Acquity UPLC Column Manager при 60 °С. Елюенти: Н₂О+0.05 % ТФОК; В2: MeCN+0.045 % ТФОК. Метод: Градієнт: 2 % В 98 % В за 2.0 хвил. Потік: 1.2 мл/хвил... Детектування: УФ 214 нм та ВДСР, та МС, t_R приведено у хвил.

РХ-МС з основними умовами

Метод D: колонка: Ascentis 2.1*50 мм, 5 мкм, елюенти: А: Н₂О+0.05 % NH₄ОН, В: MeCN, метод: від 5 %В до 95 %В за 1.1 хвил., потік 1.8 мл/хвил., детектування УФ: 214 нм

Метод Е: колонка: Waters BEH C₁₈, 3.0 × 50 мм, 2.5 мкм, елюенти: А: вода/NH₃ [с(NH₃) = 13 ммоль/л], В: MeCN, метод: від 5 %В до 95 %В за 1.2 хвил., потік 1.6 мл/хвил., детектування УФ: 214 нм

Метод F: колонка: Agilent Zorbax Extend C₁₈, 4.6 × 50 мм, 5 мкм, елюенти: А: вода/NH₃ [с(NH₃) = 13 ммоль/л], В: MeCN, метод: від 5 %В до 95 %В за 0.75 хвил.; Потік 4.5 мл/хвил., детектування УФ: 214 нм

Обладнання для препаративної ВЕРХ:

ВЕРХ насос Gilson 333/334, оснащений Gilson LH215, дегазатор Dionex SRD-3200, підживлюючий насос Dionex ISO-3100A, ДМД детектор Dionex DAD-3000, МС детектор - одноквадрупольний мас-аналізатор, Thermo Finnigan MSQ Plus, розділювач потоку MRA100-000, ВДСР - Polymer Laboratories PL-ELS1000

Препаративна ВЕРХ з основними умовами

Колонка: Waters XBridge (10 мкм, 75 × 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0.5 % NH₄ОН (25 % водн.) [елюент В]; градієнт див. Таблицю 1 (потік: 75 мл/хвил.), вихідний відсотковий вміст елюента А (х) визначають в залежності від полярності сполуки, що піддається очищенню. Детектування: УФ/Видим. + МС

Таблиця 1

t (хвил.)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Елюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Елюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Препаративна ВЕРХ з кислотними умовами

Колонка: Waters Atlantis Т3 (10 мкм, 75 × 30 мм). Умови: MeCN [елюент А]; вода + 0.5 % НСО₂Н [елюент В]; градієнт див. Таблицю 2 (потік: 75 мл/хвил.), вихідний відсотковий вміст елюента А (х) визначають в залежності від полярності сполуки, що піддається очищенню. Детектування: УФ/Видим. + МС

Таблиця 2

t (хвил.)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Елюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Елюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Скорочення (які застосовуються вище або нижче):

водн. Водний
атм атмосфера

дн. дні

ДХМ дихлорметан

DIPEA діізопропілетиламін, основа Хюніга

ДМФА диметилформамід

ДМСО диметилсульфоксид

drpf 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен

Et етил

Et₂O діетиловий ефір

	EtOAc етилацетат	
	EtOH етанол	
	прикл. приклад	
5	ФХ флеш-хроматографія на силікагелі	
	год. година(-и)	
	hept гептан(-и)	
	ВЕРХ високоефективна рідинна хроматографія	
	ВВ умови високого вакууму	
10	ⁱ Bu ізобутил	
	ⁱ Pr ізопропіл	
	РХ-МС рідинна хроматографія – мас-спектрометрія	
	літ. Література	
	Джерела інформації:	
	Me метил	
15	MeCN ацетонітрил	
	MeOH метанол	
	мл мілілітр	
	хвил. хвилина(-и)	
	МВ мікрохвильовий(-а)	
20	ⁿ Pr н-пропіл	
	ОAc ацетат	
	Pd ₂ dba ₃ тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0)	
	Pd(dppf)Cl ₂ ·ДХМ комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)-фероцен]дихлорпаладію(II)	3
	дихлорметаном	
25	Ph феніл	
	PPh ₃ трифенілфосфін	
	преп. препаративний(-а)	
	рац рацемічний(-а)	
	РС реакційна суміш	
30	КТ кімнатна температура	
	с секунда(-и)	
	насич. насичений (якщо не зазначене інше: насич. водн.)	
	tBu трет-бутил = третинний бутил	
	ТЕА триетиламін	
35	ТФОК трифтороцтова кислота	
	ТГФ тетрагідрофуран	
	ТШХ тонкошарова хроматографія	
	тозил п-толуолсульфоніл	
	t _R час утримання	
40	трифлат трифторметансульфонат	
	А- Одержання попередників та проміжних сполук	
	А.1. Синтез піримідингалогенідних похідних формули (III)	
	А.1.1. 6-Хлор-N-(2-(2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін	
45	До розчину 4,6-дихлорпіримідину (3.00 г, 20.1 ммоль) у 2-пропанолі (50 мл) при КТ додають 2-(2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін (3.68 г, 21.1 ммоль) та ТЕА (3.08 мл, 22.2 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівають із зворотним холодильником впродовж 2 год., потім дають охолотитися до КТ та концентрують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між насич. водн. розчином NaHCO ₃ та EtOAc. Шари розділяють та водний шар ще один раз екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO ₄ , фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи цільовий продукт у вигляді жовтого порошку (5.45 г, 94 %). РХ-МС А: t _R =0.87 хвил.; [M+H] ⁺ = 287.13.	
50	А.1.1.1. 2-(2-Метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін	
55	До розчину 2-метиліндолу (10.04 г, 75 ммоль) у толуолі (200 мл) додають гідрохлорид 2-хлоретиламіну (17.4 г, 150 ммоль), свіжоподрібнений у порошок NaOH (21.00 г, 525 ммоль) та гідросульфат тетрабутиламонію (2.037 г, 6 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівають до температури дефлегмації та перемішують впродовж 17 год. Потім її охолоджують до КТ, та фільтрують через фільтрувальний папір. Залишок розтирають два рази з толуолом, та фільтрують. Фільтрат концентрують при зниженому тиску, та залишок очищують за допомогою ФХ, використовуючи градієнт ДХМ/MeOH, від 100:0 до 95:5. Після концентрування фракцій, що	
60		

містять продукт, зазначену у заголовку сполуку (13.2 г, 99 %) отримують у вигляді жовтої смоли: PX-МС А: $t_R=0.54$ хвил.; $[M+H]^+ = 175.31$.

За аналогією з Прикладом А.1.1. отримують наступні галогенпіримідини:

А.1.2. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

5 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-хлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 320.99$.

А.1.2.1. 2-(4-Хлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-хлор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 209.12$.

А.1.3. 6-Хлор-N-(2-(2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 301.09$.

15 А.1.3.1. 2-(2,4-Диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.58$ хвил.; $[M+H]^+ = 189.25$.

А.1.4. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

20 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 319.21$.

А.1.4.1. 2-(6-Фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-фтор-2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.60$ хвил.; $[M+H]^+ = 207.33$.

25 А.1.5. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 334.93$.

А.1.5.1. 2-(7-Хлор-2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-2,5-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 222.97$.

А.1.6. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.04$.

А.1.6.1. 2-(7-Хлор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 222.93$.

А.1.7. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 319.02$.

А.1.7.1. 2-(7-Фтор-2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-2,5-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 207.17$.

А.1.8. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 319.08$.

50 А.1.8.1. 2-(7-Фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.60$ хвил.; $[M+H]^+ = 207.17$.

А.1.9. 6-Хлор-N-(2-(4,7-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

55 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,7-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 355.06$.

А.1.9.1. 2-(4,7-Дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,7-дихлор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.65$ хвил.; $[M+H]^+ = 243.04$.

60 А.1.10. 6-Хлор-N-(2-(4,7-дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,7-дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-MC А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 323.09$.

A.1.10.1. 2-(4,7-Дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

5 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,7-дифтор-2-метил-1H-індол; РХ-МС А: t_R =0.59 хвил.; $[M+H]^+ = 211.14$.

A.1.11. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5,7-дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 322.95$.

A.1.11.1. 2-(4,7-Дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5,7-дифтор-2-метил-1H-індол; PX-MC A: t_R =0.59 хвил.; $[M+H]^+ = 211.13$.

A.1.12. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6,7-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 355.03$.

A.1.12.1. 2-(6,7-Дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6,7-дихлор-2-метил-1H-індол; PX-MC A: t_R =0.64 хвил.; $[M+H]^+ = 243.05$.

А.1.13. 6-Хлор-N-(2-(5-хлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5-хлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-MC A: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 339.13$.

25 А.1.13.1. 2-(5-Хлор-7-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5-хлор-7-фтор-2-метил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.01$.

A.1.14. 6-Хлор-N-(2-(4,5-дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,5-дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 324.42$.

A.1.14.1. 2-(4,5-Дифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,5-дифтор-2-метил-1H-індол; PX-MC A: $t_R=0.60$ хвил.; $[M+H]^+ = 211.13$.

A.1.15. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-хлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-MC A: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 339.02$.

40 А.1.15.1. 2-(4-Хлор-7-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-хлор-7-фтор-2-метил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.62$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.10$.

A.1.16. 6-Хлор-N-(2-(4,6-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,6-дихлор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-MC А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 354.85$.

A.1.16.1. 2-(4,6-Дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним
50 вище, використовуючи 4,6-дихлор-2-метил-1H-індол; PX-MC A: t_R =0.66 хвил.; $[M+H]^+ = 243.00$.

A.1.17. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-6-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-хлор-6-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 338.94$.

55 А.1.17.1. 2-(4-Хлор-6-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-хлор-6-фтор-2-метил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.04$.

A.1.18. 6-Хлор-N-(2-(4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

60 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище,

використовуючи 2-(4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 317.07$.

A.1.18.1. 2-(4-Метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.54$ хвил.; $[M+H]^+ = 205.34$.

A.1.19. 6-Хлор-N-(2-(6-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 317.34$.

10 A.1.19.1. 2-(6-Метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.56$ хвил.; $[M+H]^+ = 205.19$.

A.1.20. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-2-метил-1H-індол-4-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 1-(2-аміноетил)-7-фтор-2-метил-1H-індол-4-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 330.07$.

A.1.20.1. 1-(2-Аміноетил)-7-фтор-2-метил-1H-індол-4-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-2-метил-1H-індол-4-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.55$ хвил.; $[M+H]^+ = 218.13$.

A.1.21. 6-Хлор-N-(2-(4,5,7-трифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,5,7-трифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 340.99$.

25 A.1.21.1. 2-(4,5,7-Трифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,5,7-трифтор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 229.13$.

A.1.22. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 354.28$.

A.1.22.1. 2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-5-фтор-2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.64$ хвил.; $[M+H]^+ = 241.14$.

A.1.23. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.02$.

A.1.23.1. 2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.57$ хвил.; $[M+H]^+ = 223.13$.

45 A.1.24. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 350.97$.

A.1.24.1. 2-(7-Хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.59$ хвил.; $[M+H]^+ = 239.11$.

A.1.25. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.04$.

A.1.25.1. 2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.56$ хвил.; $[M+H]^+ = 223.10$.

- A.1.26. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-5-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-5-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.00$.
- 5 A.1.26.1. 2-(7-Фтор-5-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-5-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.57$ хвил.; $[M+H]^+ = 223.11$.
- 10 A.1.27. 6-Хлор-N-(2-(5-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.09$.
- A.1.27.1. 2-(5-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.55$ хвил.; $[M+H]^+ = 222.99$.
- 15 A.1.28. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-фтор-7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.13$.
- 20 A.1.28.1. 2-(4-Фтор-7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-фтор-7-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 223.08$.
- 25 A.1.29. 6-Хлор-N-(2-(4-метокси-2,7-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-метокси-2,7-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 331.1$.
- A.1.29.1. 2-(4-Метокси-2,7-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-метокси-2,7-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.57$ хвил.; $[M+H]^+ = 219.17$.
- 30 A.1.30. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 321.17$.
- 35 A.1.30.1. 2-(7-Хлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.58$ хвил.; $[M+H]^+ = 209.24$.
- 40 A.1.31. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 305.11$.
- A.1.31.1. 2-(7-Фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.58$ хвил.; $[M+H]^+ = 193.27$.
- 45 A.1.32. 6-Хлор-N-(2-(2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(2,5-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 301.18$.
- 50 A.1.32.1. 2-(2,5-Диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 2,5-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.59$ хвил.; $[M+H]^+ = 189.32$.
- A.1.33. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-2-метил-1H-індол-7-карбонітрил
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 1-(2-аміноетил)-2-метил-1H-індол-7-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 312.10$.
- 55 A.1.33.1. 1-(2-Аміноетил)-2-метил-1H-індол-7-карбонітрил
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 2-метил-1H-індол-7-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.55$ хвил.; $[M+H]^+ =$
- 60

200.19.

A.1.34. 6-Хлор-N-(2-(4-етил-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-етил-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 315.11$.

A.1.34.1. 2-(4-Етил-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-етил-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 203.24$.

A.1.35. 6-Хлор-N-(2-(2,4,7-триметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(2,4,7-триметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 315.00$.

A.1.35.1. 2-(2,4,7-Триметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 2,4,7-триметил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.62$ хвил.; $[M+H]^+ = 203.21$.

A.1.36. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-4-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-4-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 338.84$.

A.1.36.1. 2-(7-Хлор-4-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-4-фтор-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.06$.

A.1.37. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5,7-дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 356.89$.

A.1.37.1. 2-(5,7-Дихлор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5,7-дихлор-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.65$ хвил.; $[M+H]^+ = 243.01$.

A.1.38. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 338.87$.

A.1.38.1. 2-(7-Хлор-5-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-5-фтор-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.04$.

A.1.39. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 317.28$.

A.1.39.1. 2-(7-Метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 205.18$.

A.1.40. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 317.28$.

A.1.40.1. 2-(7-Метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 205.18$.

A.1.41. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-1H-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2,2,2-трифторацетат 2-(2-ціано-1H-індол-1-іл)-етан-1-амінію; PX-МС A: $t_R=0.85$ хвил.; $[M+H]^+ = 298.05$.

A.1.41.1. 2,2,2-Трифторацетат 2-(2-ціано-1H-індол-1-іл)етан-1-амінію

Розчин трет-бутил (2-(2-ціано-1H-індол-1-іл)етил)карбамату (2.08 г, 6.56 ммоль) у ДХМ (20 мл) обробляють ТФОК (20 мл) та РС перемішують впродовж 1 год. при КТ. Розчинники видаляють у вакуумі. Залишок розтирають три рази у Et_2O , отримуючи зазначену у заголовку

сполуку у вигляді бежевого порошку (1.56 г, 81 %). PX-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; $[M+H]^+ = 186.25$.

А.1.41.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

NaH (0.27 г, 6.75 ммоль) додають порціями до розчину 1Н-індол-2-карбонітрилу (0.80 г, 5.63 ммоль) у ДМФА (25 мл) та РС перемішують при КТ впродовж 15 хвил. Краплями додають розчин N-Вос-2-брометиламіну (1.30 г, 5.63 ммоль) у ДМФА (10 мл), та РС нагрівають до 85 °С та перемішують при цій температурі впродовж 17 год., потім охолоджують до КТ та розподіляють між Et₂O та H₂O. Водний шар повторно екстрагують за допомогою Et₂O (x3). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла. PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H-Вос]^+ = 186.27$.

А.1.42. 6-Хлор-N-(2-(5,6,7-трифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5,6,7-трифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 341.00$.

А.1.42.1. 2-(5,6,7-Трифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5,6,7-трифтор-2-метил-1Н-індол; PX-МС А: $t_R=0.60$ хвил.; $[M+H]^+ = 229.14$.

А.1.42.2. 5,6,7-Трифтор-2-метил-1Н-індол (реакція Бартолі)

Розчин броміду ізопропенілмагнію (0.5М у ТГФ, 225 мл, 112 ммоль) охолоджують до -50 °С. Краплями додають розчин 2,3,4-трифторнітробензолу (6.28 г, 35.5 ммоль) у ТГФ (50 мл) впродовж 30 хвил. Після додавання реакційну суміш перемішують при -50 °С впродовж 1 год. До РС краплями додають 100 мл насиченого розчину хлориду амонію при -40 °С, після чого суміші дають нагрітись до КТ. Суміш розводять 100 мл води та екстрагують за допомогою Et₂O, потім сушать над MgSO₄ та концентрують. Сиру речовину очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 1:0 до 95:5, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої рідини (2.26 г, 34 %). PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; без іонізації.

А.1.43. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 357.03$.

А.1.43.1. 2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-індол; PX-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 245.10$.

А.1.43.2. 7-Хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 2-хлор-4,5-дифторнітробензол; PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

А.1.44. 6-Хлор-N-(2-(4,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.99$ хвил.; $[M+H]^+ = 372.97$.

А.1.44.1. 2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол; PX-МС А: $t_R=0.64$ хвил.; $[M+H]^+ = 261.07$.

А.1.44.2. 4,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1,4-дихлор-2-фтор-5-нітробензол; PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; без іонізації.

А.1.45. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 337.12$.

А.1.45.1. 2-(6,7-Дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол; PX-МС А: $t_R=0.62$ хвил.; $[M+H]^+ = 225.23$.

А.1.45.2. 6,7-Дифтор-2,4-диметил-1Н-індол

До розчину 4-бром-6,7-дифтор-2-метил-1H-індолу (1.36 г, 5.53 ммоль) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладію (0) (169 мг, 0.332 ммоль) у ТГФ (12 мл) краплями додають хлорид метилцинку (2.0М розчин у ТГФ, 5.3 мл, 16.6 ммоль). Суміш нагрівають при 80 °С у мікрохвильовій печі впродовж 30 хвил., її потім розподіляють між HCl 2 н. (25 мл) та ДХМ. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар сушать над MgSO₄, концентрують та очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 100:0 до 97:3. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0.573 г, 57 %); РХ-МС А: t_R=0.88 хвил.; [M+H]⁺ = 182.32.

А.1.45.3. 4-Бром-6,7-дифтор-2-метил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 5-бром-1,2-дифтор-3-нітробензол; РХ-МС А: t_R=0.91 хвил.; без іонізації.

А.1.46. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: t_R=0.91 хвил.; [M+H]⁺ = 353.08.

А.1.46.1. 2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; РХ-МС А: t_R=0.59 хвил.; [M+H]⁺ = 241.19.

А.1.46.2. 6,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол

До розчину 4-бром-6,7-дифтор-2-метил-1H-індолу (1.69 г, 5.09 ммоль) у ДМФА (10 мл) додають метилат натрію (5.4М у MeOH, 9.45 мл, 50.9 ммоль) та йодид міді (І) (1.938 г, 10.2 ммоль). РС нагрівають при 120 °С впродовж 30 хвил. у мікрохвильовій печі. Її потім фільтрують через целіт та промивають ДХМ. Фільтрат промивають водою, водну фазу два рази екстрагують за допомогою ДХМ та об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 100:0 до 93:7. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевого масла (0.52 г, 48 %); РХ-МС А: t_R=0.59 хвил.; [M+H]⁺ = 241.19.

А.1.46.3. 4-Бром-6,7-дифтор-2-метил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 5-бром-1,2-дифтор-3-нітробензол; РХ-МС А: t_R=0.91 хвил.; без іонізації.

А.1.47. 6-Хлор-N-(2-(5-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)-етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: t_R=0.92 хвил.; [M+H]⁺ = 368.91.

А.1.47.1. 2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; РХ-МС А: t_R=0.61 хвил.; [M+H]⁺ = 257.06.

А.1.47.2. 5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1-хлор-5-фтор-2-метокси-4-нітробензол; РХ-МС А: t_R=0.86 хвил.; [M+H]⁺ = 214.08.

А.1.48. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: t_R=0.90 хвил.; [M+H]⁺ = 352.95.

А.1.48.1. 2-(5,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; РХ-МС А: t_R=0.59 хвил.; [M+H]⁺ = 241.11.

А.1.48.2. 5,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1,5-дифтор-2-метокси-4-нітробензол; РХ-МС А: t_R=0.83 хвил.; [M+H]⁺ = 198.44.

А.1.49. 6-Хлор-N-(2-(5-хлор-7-метил-6H-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5-хлор-7-метил-6H-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)етан-1-амін; РХ-МС А:

$t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 366.87$.

A.1.49.1. 2-(5-Хлор-7-метил-6Н-[1,3]діоксо[4,5-е]індол-6-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 5-хлор-7-метил-6Н-[1,3]діоксо[4,5-е]індол; РХ-МС А: $t_R=0.59$ хвил.; $[M+H]^+ = 253.09$.

A.1.49.2. 5-Хлор-7-метил-6Н-[1,3]діоксо[4,5-е]індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 5-хлор-6-нітробензо[d][1,3]діоксол; РХ-МС А: $t_R=0.85$ хвил.; $[M+H]^+ = 210.26$.

A.1.50. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 369.08$.

A.1.50.1. 2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 257.15$.

A.1.50.2. 7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1-хлор-5-фтор-4-метокси-2-нітробензол; РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 214.22$.

A.1.51. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-індол-1-іл)-етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 373.02$.

A.1.51.1. 2-(7-Фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.66$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 302.24$.

A.1.51.2. 7-Фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1-фтор-2-нітро-4-(трифторметил)бензол; РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 218.17$.

A.1.52. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 388.79$.

A.1.52.1. 2-(7-Фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 317.90$.

A.1.52.2. 7-Фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1-фтор-2-нітро-4-(трифторметокси)бензол; РХ-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 274.26$.

A.1.53. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 373.07$.

A.1.53.1. 2-(6,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.65$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 261.08$.

A.1.53.2. 6,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-індол

Ацетон (7.95 мл, 107 ммоль) додають до розчину 2,3-дихлор-4-фтораніліну (1.93 г, 10.7 ммоль) у ДМСО (20 мл). Додають ацетат паладію(II) (0.481 г, 2.14 ммоль) та ацетат міді(II) (5.84 г, 32.2 ммоль), та суміш нагрівають при 85 °С впродовж 17 год. Суміш концентрують, фільтрують через набивку силікагелю та промивають ДХМ. Фільтрат промивають 2 н. НСІ та сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$ та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ,

елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 100:0 до 95:5, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (0.52 г, 23 %). PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 218.07$.

A.1.54. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 351.08$.

A.1.54.1. 2-(6-Хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-хлор-4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.62$ хвил.; $[M+H]^+ = 239.16$.

A.1.55. 6-Хлор-N-(2-(4-етил-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4-етил-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 332.93$.

A.1.55.1. 2-(4-Етил-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4-етил-7-фтор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.65$ хвил.; $[M+H]^+ = 221.06$.

A.1.55.2. 4-Етил-7-фтор-2-метил-1H-індол

20 Pd(dppf)Cl₂.ДХМ (39 мг, 0.047 ммоль) додають до дегазованого розчину 4-бром-7-фтор-2-метил-1H-індолу (0.432 г, 1.89 ммоль), триетилборану (1М у ТГФ, 2.27 мл, 2.27 ммоль) та Cs₂CO₃ (1.85 г, 5.68 ммоль) у ТГФ (15 мл). Після перемішування впродовж 24 год. при нагріванні із зворотним холодильником у атмосфері аргону, РС охолоджують до КТ та фільтрують через фільтр Ватмана GF/A. Фільтрат концентрують у вакуумі, та залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 100:0 до 95:5. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (0.21 г, 62 %); PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 178.24$.

A.1.56. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)-2-метилпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін (див. A.1.4.) та 4,6-дихлор-2-метилпіримідин; PX-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 333.11$.

A.1.57. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-2-метилпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін (див. A.1.23.) та 4,6-дихлор-2-метилпіримідин; PX-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 349.12$.

A.1.58. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-2-метилпіримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін (див. A.1.25.) та 4,6-дихлор-2-метилпіримідин; PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 349.13$.

A.1.59. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-хлор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 334.95$.

A.1.59.1. 2-(6-Хлор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-хлор-2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.64$ хвил.; $[M+H]^+ = 223.18$.

A.1.59.2. 6-Хлор-2,4-диметил-1H-індол

До розчину 5-хлор-2-йод-3-метиланіліну (325 мг, 1.21 ммоль), PEPPSI-IPr (50.5 мг, 0.0729 ммоль) та трет-бутилату натрію (193 мг, 1.94 ммоль) у толуолі (4 мл) додають 2-бромпропен (0.136 мл, 1.52 ммоль). Суміш нагрівають при 175 °C впродовж 15 хвил. у мікрохвильовій печі, потім при 215 °C впродовж 20 хвил. РС концентрують при зниженому тиску, та очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/ДХМ, від 1:0 до 3:1. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (71 мг, 33 %). PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 180.29$.

A.1.60. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(5,7-дифтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 336.96$.

A.1.60.1. 2-(5,7-Дифтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним

вище, використовуючи 5,7-дифтор-2,4-диметил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.62$ хвил.; $[M+H]^+ = 226.20$.

А.1.60.2. 5,7-Дифтор-2,4-диметил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 2,4-дифтор-5-нітротолуол; PX-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; без іонізації.

А.1.61. 6-Хлор-N-(2-(4,6,7-трифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,6,7-трифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 341.10$.

А.1.61.1. 2-(4,6,7-Трифтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,6,7-трифтор-2-метил-1H-індол; PX-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 229.07$.

А.1.61.2. 4,6,7-Трифтор-2-метил-1H-індол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з реакцією Бартолі, описаною вище для одержання А.1.42.2., використовуючи 1,2,5-трифтор-3-нітробензол; PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; без іонізації.

А.1.62. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-2-(трифторметил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін (див. А.1.23.) та 4,6-дихлор-2-трифторметилпіримідин; PX-МС А: $t_R=1.00$ хвил.; $[M+H]^+ = 403.07$.

А.1.63. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етил)-2-(трифторметил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін (див. А.1.4.) та 4,6-дихлор-2-трифторметилпіримідин; PX-МС А: $t_R=1.01$ хвил.; $[M+H]^+ = 386.87$.

А.1.64. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 1-(2-аміноетил)-6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 346.09$.

А.1.64.1. 1-(2-Аміноетил)-6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил

Розчин трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)-етил)карбамату (330 мг, 0.99 ммоль) у ДХМ (5 мл) обробляють ТФОК (0.77 мл, 9.9 ммоль) при КТ. РС перемішують при КТ впродовж 1 год., потім концентрують у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді солі - трифторацетату (0.235 г, 100 %); PX-МС А: $t_R=0.57$ хвил.; $[M+H]^+ = 234.19$.

А.1.64.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)-етил)карбамат

Розчин 6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрилу (1.12 г, 5.59 ммоль) у ДМФА (25 мл) при 0 °С обробляють NaN (60 % у маслі, 269 мг, 6.72 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 15 хвил., потім краплями додають розчин N-Вос-2-брометиламіну (1.36 г, 5.87 ммоль) у ДМФА (10 мл), та РС нагрівають при 85 °С впродовж 16 год. Суміші дають охолотитися до КТ, гасять водою, та концентрують досуха. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 100:0 до 70:30, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (330 мг, 18 %); PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 334.15$.

А.1.64.3. 6-Фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил

До розчину 6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксаміду (2.65 г, 12.7 ммоль) у ДМФА (40 мл) при 0 °С краплями додають розчин хлорангідриду ціанурової кислоти (3.59 г, 19.1 ммоль) у ДМФА (10 мл). РС перемішують впродовж 1.5 год., досягаючи при цьому КТ, потім її обробляють водою (50 мл), та перемішують впродовж 30 хвил. Її розводять водою, та екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні екстракти промивають насич. Na₂CO₃, сольовим розчином та сушать над MgSO₄. Розчинник видаляють при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2.32 г, 96 %). PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 189.13$.

А.1.64.4. 6-Фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксамід

6-Фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонову кислоту (2.79 г, 13.3 ммоль) розчиняють у ДХМ (60 мл) під N₂. Додають ДМФА (1 краплю) та тіонілхлорид (3.5 мл, 48 ммоль) при КТ, та отриману у результаті РС нагрівають із зворотним холодильником впродовж 1 год., потім охолоджують до КТ, потім до 0 °С. Краплями додають 25 % розчин аміаку (20 мл) та РС перемішують впродовж 20 хвил. Розчинники упарюють при зниженому тиску. Твердий залишок промивають водою та

сушать у високому вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2.65 г, 95 %). PX-МС А: $t_R=0.72$ хвил.; $[M+H]^+ = 207.11$.

А.1.65. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 1-(2-аміноетил)-6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 330.15$.

А.1.65.1. 1-(2-Аміноетил)-6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

Розчин трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)-етил)-карбамату (1.75 г, 5.51 ммоль) у ДХМ (20 мл) обробляють ТФОК (4.27 мл, 55.1 ммоль) при КТ. РС перемішують при КТ впродовж 1 год., потім концентрують у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді солі - трифторацетату (1.2 г, 100 %); PX-МС А: $t_R=0.58$ хвил.; $[M+H]^+ = 218.24$.

А.1.65.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамату (див. А.1.64.2.), використовуючи 6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 318.15$.

А.1.65.3. 6-Фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом 6-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрилу (див. А.1.64.3.), використовуючи 6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС D: $t_R=1.00$ хвил.; $[M-H]^+ = 172.96$.

А.1.65.4. 6-Фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом 6-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбоксаміду (див. А.1.64.4.), використовуючи 6-фтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС D: $t_R=0.77$ хвил.; $[M-H]^+ = 191.14$.

А.1.66. 6-Хлор-N-(2-(4,6-дифтор-2,5-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,6-дифтор-2,5-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС А: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 336.99$.

А.1.66.1. 2-(4,6-Дифтор-2,5-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,6-дифтор-2,5-диметил-1Н-індол; PX-МС А: $t_R=0.65$ хвил.; $[M+H]^+ = 225.32$.

А.1.66.2. 4,6-Дифтор-2,5-диметил-1Н-індол

Розчин 4,6-дифтор-2,5-диметил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індолу (9.50 г, 23.7 ммоль) у MeOH (80 мл) обробляють 32 % NaOH (7 мл, 237 ммоль). РС нагрівають із зворотним холодильником впродовж ночі, охолоджують до КТ, та концентрують при зниженому тиску. Сирий залишок розподіляють між водою та EtOAc, водний шар повторно екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$), та концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/толуол, від 1:0 до 3:2, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (4.29 г, 99 %); PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 182.23$.

А.1.66.3. 4,6-Дифтор-2,5-диметил-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол

Діізопропіламін (5.82 мл, 41.2 ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (125 мл) при КТ під аргонм. Розчин охолоджують до 0 °C та краплями додають н-бутиллітій (2.5М розчин у гексанах, 17.2 мл, 42.9 ммоль). Розчин перемішують при КТ впродовж 30 хвилин, потім охолоджують до -78 °C. 4,6-Дифтор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол (10.6 г, 34.3 ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (80 мл) та цей розчин додають краплями при -78 °C у свіжоприготовлений розчин LDA впродовж 30-хвилинного періоду часу. Суміші потім дають нагрітися до 0 °C впродовж 30 хвил. Розчин знову охолоджують до -78 °C та краплями додають йодметан (4.32 мл, 68.7 ммоль), та суміші дають повільно досягнути КТ впродовж ночі. Суміш виливають на лід та обробляють насиченим розчином NH_4Cl . ТГФ видаляють при зниженому тиску, залишок екстрагують за допомогою EtOAc (2X). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/ДХМ, від 1:0 до 17:3, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (9.50 г, 80 %); PX-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 322.65$.

А.1.66.4. 4,6-Дифтор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол

NaH (1.55 г, 38.8 ммоль) додають порціями до розчину 4,6-дифторіндолу (5.00 г, 31 ммоль) у сухому ТГФ (120 мл) при 0 °C, та суміш перемішують впродовж 15 хвил. при цій температурі. Потім краплями додають бензолсульфонілхлорид (4.81 мл, 37.2 ммоль), та суміш перемішують впродовж ночі при КТ. Для нейтралізації залишкового NaH та $PhSO_2Cl$ додають декілька мл льодяної води, потім суміш концентрують у вакуумі. Залишок розводять у EtOAc та промивають

1 н. NaHCO_3 та сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. На завершення сирий продукт фільтрують через набивку силікагелю, використовуючи ДХМ як розчинник, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (9.08 г, 100 %). РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; без іонізації

5 А.1.67. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.98$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.05$.

10 А.1.67.1. 2-(7-Хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 7-хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.64$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 241.13$.

15 А.1.67.2. 7-Хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-індол
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.42.2., описаним вище, використовуючи 2-хлор-1-фтор-5-метил-3-нітробензол; РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 198.24$.

20 А.1.67.3. 2-Хлор-1-фтор-5-метил-3-нітробензол
 Cs_2CO_3 (487 мг, 1.48 ммоль) та K_2CO_3 (409 мг, 2.96 ммоль) додають до дегазованого розчину 5-бром-2-хлор-1-фтор-3-нітробензолу (380 мг, 1.48 ммоль) у 1,4-діоксані (50 мл) при КТ у атмосфері N_2 . Потім додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (171 мг, 0.15 ммоль) та триметилбороксин (0.21 мл, 1.48 ммоль). Отриману у результаті помаранчеву гетерогенну суміш перемішують при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 7 год. РС охолоджують до КТ та концентрують. Залишок розводять водою (30 мл) та екстрагують за допомогою ДХМ (2×30 мл). Об'єднані екстракти промивають сольовим розчином (50 мл), сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/ДХМ, від 90/10 до 0/100. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді помаранчевої твердої речовини (187 мг, 63 %). РХ-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; без іонізації.

30 А.1.67.4. 5-Бром-2-хлор-1-фтор-3-нітробензол
До розчину 4-бром-2-фтор-6-нітрофенолу (500 мг, 2.06 ммоль) у безводному ДМФА (5 мл) при $-30/40^\circ\text{C}$ краплями додають оксалілхлорид (0.35 мл, 4.11 ммоль, 2 екв.). Отриману у результаті білу гетерогенну суміш потім перемішують впродовж 15 хвил. при -40°C та нагрівають до 80°C впродовж 4 год. 30 хвил. РС охолоджують до КТ. Послідовно додають лід та воду (20 мл), та суміш перемішують додатково впродовж 20 хвил. Жовтий осад збирають шляхом фільтрування та сушать у ВВ, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (418 мг, 79 %). РХ-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; без іонізації.

35 А.1.68. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил
Розчин трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамату (7.98 г, 17.9 ммоль) у HCl (4 н. у діоксані, 75 мл) перемішують при КТ впродовж 17 год. РС концентрують при зниженому тиску та залишок розподіляють між ДХМ та водний насич. розчином Na_2CO_3 . Органічний шар відділяють та водний шар екстрагують за допомогою EtOAc . Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (6.3 г, кількісний); РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 346.08$.

45 А.1.68.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

До розчину трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)-етил)карбамату (9.00 г, 27 ммоль) у діоксані (220 мл) при КТ додають порціями NaN (60 % у маслі, 4.86 г, 121 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 10 хвил., потім порціями додають 4,6-дихлорпіримідин (9.25 г, 62.1 ммоль), та суміш нагрівають та перемішують при 95°C впродовж ночі. При охолодженні на льодяній бані, суміш обережно гасять шляхом додавання краплями води (50 мл). Органічний розчинник видаляють у вакуумі, потім водний залишок екстрагують один раз за допомогою ДХМ, потім два рази за допомогою EtOAc . Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами Hept/EtOAc , від 19:1 до 9:1, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7.98 г, 66 %); РХ-МС А: $t_R=1.05$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.05$.

55 А.1.68.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)-етил)карбамат
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамату (див. А.1.64.2.), використовуючи 7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил; РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334.14$.

A.1.68.3. 7-Фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом 6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрилу (див. A.1.64.3.), використовуючи 7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксамід; PX-MC DA: $t_R=0.81$ хвил.; без іонізації.

5 A.1.68.4. 7-Фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом 6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксаміду (див. A.1.64.4.), використовуючи 7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонову кислоту; PX-MC D: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 250.21$.

A.1.69. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-MC A: $t_R=0.85$ хвил.; $[M+H]^+ = 328.08$.

A.1.69.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)карбамат

15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)карбамату (див. A.1.68.1.), використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-MC A: $t_R=1.03$ хвил.; $[M+H]^+ = 428.08$.

A.1.69.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)-карбамат

20 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом трет-бутил (2-(2-ціано-6-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)карбамату (див. A.1.64.2.), використовуючи 4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил; PX-MC A: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 316.08$.

A.1.70. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)-етил)-піримідин-4-амін

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-MC A: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 369.07$.

A.1.70.1. 2-(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол; PX-MC A: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 257.19$.

A.1.70.2. 6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол

35 6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбальдегід (355 мг, 1.56 ммоль) розчиняють у DEG (16 мл). Потім додають гідроксид калію (438 мг, 7.8 ммоль) та моногідрат гідразину (0.247 мл, 7.8 ммоль) та PC нагрівають при 120 °C впродовж 1 год. Суміш охолоджують до КТ, розводять водою, екстрагують за допомогою EtOAc (x3) та органічний шар промивають сольовим розчином та сушать над $MgSO_4$. Розчинники видаляють у вакуумі. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 90:10), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла (233 мг, 70 %). PX-MC E: $t_R=1.06$ хвил.; $[M-H]^+ = 212.07$.

A.1.70.3. 6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбальдегід

40 (6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-іл)метанол (406 мг, 1.77 ммоль) розчиняють у ДХМ (10 мл) та порціями додають оксид марганцю (IV) (1367 мг, 14.1 ммоль). Суміш нагрівають із зворотним холодильником впродовж ночі. Її потім фільтрують через набивку целіту та дуже добре промивають гарячим $AcOEt$ (60 °C). Фільтрат упарюють, залишок сушать у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (355 мг, 88 %). PX-MC E: $t_R=0.97$ хвил.; $[M-H]^+ = 226.02$.

A.1.70.4. (6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-іл)метанол

45 Метил 6-хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксилат (211 мг, 0.82 ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (4 мл) та охолоджують до -20 °C, потім краплями додають алюмогідрид літію (розчин 2M у ТГФ, 0.82 мл, 1.64 ммоль), та суміш перемішують впродовж ночі, дозволяючи температурі повільно піднятися до КТ. Суміш охолоджують при 0 °C та обережно гасять 66.4 мкл води, 132.8 мкл 10 % NaOH та потім 199.2 мкл води. Суміш фільтрують через набивку целіту, промивають ДХМ та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. PX-MC E: $t_R=0.86$ хвил.; $[M-H]^+ = 228.08$.

A.1.70.5. Метил 6-хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбоксилат

55 До розчину сухого метанолу (10 мл) та метилату натрію (30 % розчин у метанолі, 5.4M, 4.48 мл, 20.1 ммоль) при -20 °C краплями додають розчин 4-хлор-5-фтор-2-метоксибензальдегіду (1013 мг, 5.03 ммоль) та метил 2-азидоацетату (2.02 мл, 20.1 ммоль) у сухому метанолі (5 мл). Суміш перемішують при -20 °C впродовж 3 год., потім при 0 °C впродовж 2 год., та при КТ впродовж ночі. Реакційний розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між ксилолами (20 мл) та водою. Водну фазу повторно один раз екстрагують ксилолами.

Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 та фільтрують. Фільтрат нагрівають із зворотним холодильником впродовж ночі (170°C), охолоджують до кімнатної температури та поміщають на льодяну баню для сприяння осадженню продукту. Продукт відфільтровують, та сушать у високому вакуумі (біла тверда речовина, 636 мг, 49 %).

5 PX-МС E: $t_R=1.05$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 256.04$.

A.1.71. 6-Хлор-N-(2-(4,6-дихлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(4,6-дихлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін; PX-МС A: $t_R=0.99$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.06$.

10 A.1.71.1. 2-(4,6-Дихлор-7-фтор-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.1.1., описаним вище, використовуючи 4,6-дихлор-7-фтор-2-метил-1H-індол; PX-МС A: $t_R=0.67$ хвил.; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 302.12$.

A.1.71.2. 4,6-Дихлор-7-фтор-2-метил-1H-індол

15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.70.2., описаним вище, використовуючи 4,6-дихлор-7-фтор-1H-індол-2-карбальдегід; PX-МС E: $t_R=1.19$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 216.02$.

A.1.71.3. 4,6-Дихлор-7-фтор-1H-індол-2-карбальдегід

20 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.70.3., описаним вище, використовуючи (4,6-дихлор-7-фтор-1H-індол-2-іл)метанол; PX-МС E: $t_R=1.06$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 229.97$.

A.1.71.4. (4,6-Дихлор-7-фтор-1H-індол-2-іл)метанол

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.70.4., описаним вище, використовуючи метил 4,6-дихлор-7-фтор-1H-індол-2-карбоксилат; PX-МС E: $t_R=0.98$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 232.02$.

A.1.71.5. Метил 4,6-дихлор-7-фтор-1H-індол-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.70.5., описаним вище, використовуючи 2,4-дихлор-5-фторбензальдегід; PX-МС E: $t_R=1.18$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}]^+ = 260.01$.

A.1.72. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метил-1H-індол-2-карбонітрил

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метил-1H-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=0.89$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 330.10$.

A.1.72.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метил-1H-індол-1-іл)етил)карбамат

35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-4-метил-1H-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=1.06$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.07$.

A.1.72.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-4-метил-1H-індол-1-іл)-етил)карбамат

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.2., використовуючи 7-фтор-4-метил-1H-індол-2-карбонітрил; PX-МС A: $t_R=0.94$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.13$.

A.1.72.3. 7-Фтор-4-метил-1H-індол-2-карбонітрил

45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом 6-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрилу (див. A.1.64.3.), використовуючи 7-фтор-4-метил-1H-індол-2-карбоксамід; PX-МС A: $t_R=0.84$ хвил.; без іонізації.

A.1.72.4. 7-Фтор-4-метил-1H-індол-2-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.4., використовуючи 7-фтор-4-метил-1H-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС D: $t_R=0.67$ хвил.; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 234.19$.

50 A.1.73. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-1H-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-1H-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=0.85$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.07$.

A.1.73.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-7-фтор-1H-індол-1-іл)етил)карбамат

55 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-1H-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=1.04$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.05$.

A.1.73.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-1H-індол-1-іл)етил)карбамат

60 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.2., використовуючи 7-фтор-1H-індол-2-карбонітрил; PX-МС A: $t_R=0.91$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304.12$.

A.1.73.3. 7-Фтор-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.3., використовуючи 7-фтор-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС E: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 159.05$.

A.1.73.4. 7-Фтор-1Н-індол-2-карбоксамід

- 5 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.4., використовуючи 7-фтор-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС A: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 220.19$.

A.1.74. 4,6-Дихлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-1Н-індол-2-карбонітрил

- 10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(4,6-дихлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 365.95$.

A.1.74.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(4,6-дихлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

- 15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(4,6-дихлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 353.90$.

A.1.74.2. Трет-бутил (2-(4,6-дихлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)-етил)-карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.2., використовуючи 4,6-дихлор-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС A: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 304.12$.

- 20 A.1.74.3. 4,6-Дихлор-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.3., використовуючи 4,6-дихлор-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС A: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

A.1.74.4. 4,6-Дихлор-1Н-індол-2-карбоксамід

- 25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.4., використовуючи 4,6-дихлор-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС A: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 270.07$.

A.1.75. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

- 30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 348.05$.

A.1.75.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

- 35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС A: $t_R=1.07$ хвил.; $[M+H]^+ = 448.03$.

A.1.75.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.68.2., використовуючи 5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС A: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 336.12$.

- 40 A.1.75.3. 5,6-Дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.3., використовуючи 5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС A: $t_R=0.85$ хвил.; без іонізації.

A.1.75.4. 5,6-Дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксамід

- 45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.64.4., використовуючи 5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС A: $t_R=0.71$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 252.16$.

A.1.75.5. 5,6-Дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонова кислота

- 50 Розчин метил 5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксилату (2200 мг, 9.77 ммоль) у ТГФ (25 мл) та MeOH (25 мл) при КТ обробляють 1 н. NaOH (25 мл). PC перемішують при КТ впродовж 2 год. 30 хвил., потім органічні розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Водну фазу потім підкисляють 2 н. HCl, та її екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні екстракти промивають водою, сольовим розчином, сушать (MgSO₄), та концентрують при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді біло-охристого порошку (1.50 г, 73 %); PX-МС E: $t_R=0.48$ хвил.; $[M+H]^+ = 210.06$.

A.1.75.6. Метил 5,6-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом A.1.70.5., використовуючи 3,4-дифтор-2-метилбензальдегід; PX-МС A: $t_R=0.87$ хвил.; без іонізації.

- 60 A.1.76. 6-Хлор-N-(2-(3-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(3-фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 305.05$.

А.1.76.1. 2-(3-Фтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 3-фтор-2-метил-1Н-індол; РХ-МС А: $t_R=0.55$ хвил.; $[M+H]^+ = 193.29$.

А.1.77. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-3-фтор-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-3-фтор-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 316.06$.

А.1.77.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-3-фтор-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-3-фтор-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; РХ-МС А: $t_R=1.05$ хвил.; $[M+H]^+ = 416.11$.

А.1.77.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-3-фтор-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.2., використовуючи 3-фтор-1Н-індол-2-карбонітрил; РХ-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 304.13$.

А.1.77.3. 3-Фтор-1Н-індол-2-карбонітрил

До розчину 3-фтор-1-тозил-1Н-індол-2-карбонітрилу (1782 мг, 5.67 ммоль, 1 екв.) у ТГФ (57 мл) додають розчин фториду тетрабутиламонію (1М у ТГФ, 8.5 мл, 8.5 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівають із зворотним холодильником впродовж 45 хвил., охолоджують до к.т., розводять етилацетатом (50 мл), промивають насиченим водним NaHCO_3 (50 мл) та сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують досуха. Залишок очищують за допомогою ФХ (ЕА-Нерт, від 0:1 до 1:4), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (655 мг, 72 %); РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; без іонізації.

А.1.77.4. 3-Фтор-1-тозил-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.3., використовуючи 3-фтор-1-тозил-1Н-індол-2-карбоксамід; РХ-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; без іонізації.

А.1.77.5. 3-Фтор-1-тозил-1Н-індол-2-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.4., використовуючи 3-фтор-1-тозил-1Н-індол-2-карбонову кислоту; РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M-H]^+ = 333.10$.

А.1.77.6. 3-Фтор-1-тозил-1Н-індол-2-карбонова кислота

До холодного розчину 3-тозилату фторіндолу (2000 мг, 6.57 ммоль) у ТГФ (24 мл) при -75°C краплями додають н-бутиллітій (1.6 М у гексанах, 4.3 мл, 6.9 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при цій температурі впродовж 30 хвил. Потім через РС впродовж 15 хвил. при -75°C барботують надлишок сухого газоподібного CO_2 (який отримують, поміщаючи сухий лід на толуол, причому утворюваний газ додають до суміші через голку). Потім охолоджують баню видалають та суміш повільно нагрівають до КТ. Суміш концентрують досуха. Отриману білу тверду речовину розчиняють у воді (25 мл) та водний розчин екстрагують за допомогою EtOAc (25 мл). Водний шар підкисляють 2 н. HCl (до $\text{pH}=1$) та два рази екстрагують за допомогою EtOAc (2 \times 15 мл). Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують досуха, отримуючи зазначену у заголовку сиру кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2.124 г, 97 %); РХ-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[M-H]^+ = 333.99$.

А.1.78. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил-1,1,2,2-d4)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1., описаним вище, використовуючи 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1,1,2,2-d4-1-амін; РХ-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 339.12$.

А.1.78.1. 2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1,1,2,2-d4-1-амін

1-(2-Брометил-1,1,2,2-d4)-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол (373 мг, 1.18 ммоль) розчиняють у аміаку (7 н. у MeOH , 4.5 мл, 29.6 ммоль) та РС перемішують при 100°C впродовж 2 год. у мікрохвильовій печі. Додають NH_4OH (25 %, 2 мл) та EtOH (3 мл), та суміш нагрівають при 140°C впродовж 3 год. Після охолодження сирий продукт обробляють сольовим розчином (15 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc (3 \times 20 мл). Органічну фазу сушать за допомогою MgSO_4 та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою ФХ (ДХМ/ MeOH (0.5 % NH_3), від 1:0 до 19:1) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (258 мг, 96 %). РХ-МС А: $t_R=0.56$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.25$.

А.1.78.2. 1-(2-Брометил-1,1,2,2-d4)-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол

NaH (100 мг, 2.51 ммоль) додають порціями до розчину 7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індолу

(300 мг, 1.67 ммоль) у 7 мл ДМФА при 0 °С. Суміш перемішують впродовж 15 хвил., потім краплями додають 1,2-диброметан-d4 (0.219 мл, 2.51 ммоль) у ДМФА (3 мл). РС перемішують при КТ впродовж ночі. Додають NaN (100 мг, 2.51 ммоль) та після 15 хвил. витримування при КТ додають 1,2-диброметан-d4 (0.51 мл, 5.86 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 3 год. Додають NaN (100 мг, 2.51 ммоль) та після 15 хвил. витримування при КТ додають 1,2-диброметан-d4 (0.51 мл, 5.86 ммоль, 3.5 екв.), та суміш перемішують при КТ впродовж 3 год. Її потім гасять при 0 °С за допомогою H₂O (20 мл) та два рази екстрагують за допомогою ДХМ, сушать над MgSO₄ та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 19:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (373 мг, 77 %); PX-МС А: t_R=0.94 хвил.; [M+H]⁺ = 292.21.

А.1.79. 4-Хлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбонітрил
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68., використовуючи трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифтор-1Н-індол-1-іл)етил)(6-хлорпіримідин-4-іл)карбамат; PX-МС А: t_R=0.92 хвил.; [M+H]⁺ = 368.02.

А.1.79.1. Трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифтор-1Н-індол-1-іл)-етил)(6-хлорпіримідин-4-іл)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифтор-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС А: t_R=1.08 хвил.; [M+H]⁺ = 467.99.

А.1.79.2. Трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифтор-1Н-індол-1-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.2., використовуючи 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: t_R=0.96 хвил.; [M+MeCN]⁺ = 381.97.

А.1.79.3. 4-Хлор-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.3., використовуючи 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС А: t_R=0.87 хвил.; без іонізації.

А.1.79.4. 4-Хлор-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбоксамід

До розчину метил 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбоксилату (500 мг, 2.04 ммоль) у ТГФ (5 мл) додають аміак (7 н. розчин у MeOH, 8.73 мл, 61.1 ммоль) та NaCN (9.98 мг, 0.204 ммоль), та цей розчин нагрівають у закупореній пробірці при 130 °С впродовж 10 годин у мікрохвильовій печі. Розчинники видаляють при зниженому тиску. Отримують зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-коричневого порошку (0.510 г., кількісн.); PX-МС А: t_R=0.73 хвил.; [M+MeCN]⁺ = 271.93.

А.1.79.5. Метил 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-індол-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.70.5., використовуючи 2-хлор-4,5-дифторбензальдегід; PX-МС А: t_R=0.89 хвил.; без іонізації.

А.1.80. 4-Хлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68., використовуючи трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)(6-хлорпіримідин-4-іл)карбамат; PX-МС А: t_R=0.89 хвил.; [M+H]⁺ = 332.03.

А.1.80.1. Трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)(6-хлор-піримідин-4-іл)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС А: t_R=1.06 хвил.; [M+H]⁺ = 432.02.

А.1.80.2. Трет-бутил (2-(4-хлор-2-ціано-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.2., використовуючи 4-хлор-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: t_R=0.94 хвил.; [M+H]⁺ = 320.08.

А.1.80.3. 4-Хлор-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.3., використовуючи 4-хлор-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС А: t_R=0.83 хвил.; без іонізації.

А.1.80.4. 4-Хлор-1Н-індол-2-карбоксамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.4., використовуючи 4-хлор-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС А: t_R=0.68 хвил.; [M+MeCN]⁺ = 236.14.

А.1.81. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС А: t_R=0.91 хвил.; [M+H]⁺ = 348.11.

А.1.81.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-

іл)етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС А: $t_R=1.07$ хвил.; $[M+H]^+ = 448.11$.

5 А.1.81.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)карбамат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.2., використовуючи 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 336.12$.

А.1.81.3. 6,7-Дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонітрил

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.3., використовуючи 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС Е: $t_R=1.01$ хвил.; $[M+H]^+ = 191.15$.

А.1.81.4. 6,7-Дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксамід

15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.4., використовуючи 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 252.23$

А.1.81.5. 6,7-Дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонова кислота

20 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.75.5., використовуючи метил 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксилат; PX-МС Е: $t_R=0.47$ хвил.; $[M-H]^+ = 210.08$

А.1.81.6. Метил 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.70.5., використовуючи 4,5-дифтор-2-метилбензальдегід; PX-МС Е: $t_R=1.04$ хвил.; $[M-H]^+ = 224.10$

А.1.82. 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68., використовуючи трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 364.12$.

А.1.82.1. Трет-бутил (6-хлорпіримідин-4-іл)(2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.1., використовуючи трет-бутил (2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат; PX-МС А: $t_R=1.06$ хвил.; $[M+H]^+ = 464.1$.

А.1.82.2. Трет-бутил (2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)-етил)карбамат

35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.68.2., використовуючи 6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил; PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 352.16$.

А.1.82.3. 6,7-Дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.3., використовуючи 6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбоксамід; PX-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; без іонізації.

А.1.82.4. 6,7-Дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбоксамід

45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.64.4., використовуючи 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбонову кислоту; PX-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 268.23$

А.1.82.5. 6,7-Дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.75.5., використовуючи метил 6,7-дифтор-4-метил-1Н-індол-2-карбоксилат; PX-МС А: $t_R=0.72$ хвил.; без іонізації

А.1.82.6. Метил 6,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбоксилат

50 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.70.5., використовуючи 4,5-дифтор-2-метоксибензальдегід; PX-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; без іонізації

А.2. Синтез похідних боронової кислоти формули (III)

А.2.1. (4-Фтор-5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-іл)боронова кислота

55 До розчину діізопропіламіну (0.815 мл, 5.76 ммоль) у ТГФ (20 мл) при -78°C краплями додають н-бутиллітій (2.5М в гексанах, 2.3 мл, 5.76 ммоль). РС перемішують впродовж 15 хвил. при -78°C , потім нагрівають до 0°C впродовж 30 хвил., потім знову охолоджують до -78°C . Краплями додають розчин метил 3-фтор-2-тіофенкарбоксилату (615 мг, 3.84 ммоль) у ТГФ (10 мл), та отриману у результаті РС перемішують впродовж 10 хвил. при -78°C , потім краплями
60 додають розчин 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (1.2 мл, 5.76 ммоль) у

ТГФ (10 мл) та РС витримують при перемішуванні впродовж 15 хвил. при -78 °С, потім дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 1 год. Додають 1 н. НСІ (30 мл), та суміш 3 рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи блідо-жовту тверду речовину (800 мг, 100 %). РХ-МС А: t_R=0.62 хвил.; без іонізації.

А.2.2. (4-Етил-5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-іл)боронова кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом (4-фтор-5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-іл)боронової кислоти (див. А.2.1.), використовуючи метил 3-етилтіофен-2-карбоксилат; РХ-МС А: t_R=0.70 хвил.; без іонізації.

А.2.3. 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-імідазол

Розчин 4-(4-бромфеніл)-1Н-імідазолу (1.72 г, 7.71 ммоль), біс(пінаcolato)дибору (2.94 г, 11.6 ммоль), ацетату калію (2.27 г, 23.1 ммоль) та аддукту дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладій(II) - дихлорметан (378 мг, 0.463 ммоль) у ДМФА (30 мл) нагрівають при 110 °С впродовж 17 год. РС фільтрують через набивку целіту, фільтрат концентрують та очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами ДХМ/MeOH (від 100:0 до 97:3), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді зеленуватого порошку (1.01 г, 48 %). РХ-МС А: t_R=0.63 хвил.; [M+H]⁺ = 271.14.

Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.3., описаного вище, синтезують наступні похідні боронової кислоти виходячи з відповідних комерційно доступних галогенідів (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Похідні боронової кислоти А.2.4. – А.2.44.

№	Сполука	t _R [хвил.] (РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
А.2.4.	1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-7-карбонова кислота	0.97 (А)	316.27
А.2.5.	2-Хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.83 (А)	312.97
А.2.6.	2-(Диформетокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.37 (Е)	313.11
А.2.7.	2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-імідазол	0.65 (А)	285.22
А.2.8.	3-(5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оксазол-2-іл)пропанова кислота	0.83 (А)	344.05
А.2.9.	3-(4-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)феніл)оксазол-2-іл)пропанова кислота	0.83 (А)	358.12
А.2.10.	1-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-імідазол	0.63 (А)	284.92
А.2.11.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізотіазол	0.97 (А)	288.11
А.2.12.	2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оксазол	0.92 (А)	286.18
А.2.13.	5-Метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-піразол	0.84 (А)	285.21
А.2.14.	3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)ізоксазол	0.92 (А)	272.16
А.2.15.	1-Метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-піразол	0.89 (А)	285.26
А.2.16.	5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(триформетил)-1Н-бензо[d]імідазол	0.85 (А)	313.21
А.2.17.	2-(Етиламіно)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.84 (А)	292.26
А.2.18.	2-(Піролідин-1-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.72 (А)	318.14
А.2.19.	2-(4-Фторфенокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.91 (А)	359.08

Таблиця 3 (продовження)

№	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
A.2.20.	2-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он	0.84 (A)	274.11
A.2.21.	2-Етил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он	0.87 (A)	288.16
A.2.22.	2-Пропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он	0.90 (A)	302.14
A.2.23.	2-Ізобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-1-он	0.93 (A)	316.14
A.2.24.	2,6-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід	0.47 (F)	Без іонізації
A.2.25.	2-Хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.85 (A)	Без іонізації
A.2.26.	2-Хлор-6-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.38 (E)	309.05
A.2.27.	2-(Трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.61 (E)	303.21
A.2.28.	4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-((2,2,2-трифторетил)аміно)бензойна кислота	0.90 (A)	346.18
A.2.29.	3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он	0.83 (A)	330.01
A.2.30.	2-етил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.87 (A)	Без іонізації
A.2.31.	2-Фтор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.84 (A)	Без іонізації
A.2.32.	2-Метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.80 (A)	293.16
A.2.33.	4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)бензолсульфонамід	0.86 (A)	Без іонізації
A.2.34.	N-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(трифторметил)бензолсульфонамід	0.92 (A)	Без іонізації
A.2.35.	N, 2-Диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензолсульфонамід	0.92 (A)	Без іонізації
A.2.36.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-3-амін	0.84 (A)	287.11
A.2.37.	3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбонова кислота	0.89 (A)	299.08
A.2.38.	2-Циклопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.86 (A)	330.18
A.2.39.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оксазол-2-амін	0.68 (A)	287.20
A.2.40.	2-(Метилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.96 (A)	309.18
A.2.41.	2-Циклобутокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.91 (A)	319.11
A.2.42.	Етил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)тіазол-2-карбоксилат	1.01 (A)	360.00
A.2.43.	Метил 3-метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-4-карбоксилат	1.00 (A)	344.17
A.2.44.	Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-індол-7-карбоксилат	0.95 (A)	302.23

5 A.2.45. Пропіл 2-(пропілтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат
 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3.,
 виходячи з пропіл 4-бром-2-(пропілтіо)бензоату. PX-МС A: t_R=1.06 хвил.; [M+H]⁺ = 365.04.

A.2.45.1. Пропіл 4-бром-2-(пропілтіо)бензоат

Пропілійодид (1.51 мл, 15.3 ммоль) при 0 °С краплями додають до розчину 4-бром-2-сульфанілбензойної кислоти (1.50 г, 6.11 ммоль) та Cs₂CO₃ (4.18 г, 12.8 ммоль) у ДМФА (60 мл). PC перемішують впродовж 15 хвил. при 0 °С та потім при КТ впродовж 16 год. PC гасять водою, потім додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать (MgSO₄), та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи гептаном, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1.66 г, 86 %). PX-МС А: t_R=1.04 хвил.; без іонізації.

A.2.46. Ізопропіл 2-(ізопропілтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з ізопропіл 4-бром-2-(ізопропілтіо)бензоату. PX-МС А: t_R=1.06 хвил.; [M+H]⁺ = 365.21.

A.2.46.1. Ізопропіл 4-бром-2-(ізопропілтіо)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.45.1., використовуючи ізопропілійодид. PX-МС А: t_R=1.04 хвил.; без іонізації.

A.2.47. Ізобутил 2-(ізобутилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з ізобутил 4-бром-2-(ізобутилтіо)бензоату. PX-МС А: t_R=1.12 хвил.; [M+H]⁺ = 393.26.

A.2.47.1. Ізобутил 4-бром-2-(ізобутилтіо)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.45.1., використовуючи 1-йод-2-метилпропан. PX-МС А: t_R=1.09 хвил.; [M+H]⁺ = 345.06.

A.2.48. Циклобутил 2-(циклобутилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з циклобутил 4-бром-2-(циклобутилтіо)бензоату. PX-МС А: t_R=1.10 хвил.; [M+H]⁺ = 389.26.

A.2.48.1. Циклобутил 4-бром-2-(циклобутилтіо)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.45.1., використовуючи бромциклобутан. PX-МС А: t_R=1.07 хвил.; без іонізації.

A.2.49. 2-Ізобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-ізобутилбензойної кислоти. PX-МС F: t_R=0.48 хвил.; [M-H]⁺ = 303.26.

A.2.49.1. 4-Бром-2-ізобутилбензойна кислота

4-Бром-2-фторбензойну кислоту (2.00 г, 9.13 ммоль) розчиняють у сухому ТГФ (15 мл) у 100 мл висушеної феном круглодонній колбі під N₂. Розчин охолоджують до 0 °С та краплями додають бромід ізобутилмагнію (2М у Et₂O, 13.7 мл, 27.4 ммоль) впродовж 5 хвил. PC перемішують при 0 °С впродовж 1 год. та при КТ впродовж 4 год. Краплями додають EtOH (10 мл). Після перемішування впродовж 5 хвил., розчинники видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між EtOAc та 1 н. NaOH. Водну фазу повторно екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Водну фазу потім підкислюють 1 н. HCl та екстрагують 3х за допомогою EtOAc. Ці екстракти сушать (MgSO₄) та концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають у EtOAc, тверду речовину відфільтровують, промивають EtOAc та сушать, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (0.756 г, 32 %). PX-МС F: t_R=0.51 хвил.; [M-H]⁺ = 257.15.

A.2.50. 2-Ізопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-ізопентилбензойної кислоти. PX-МС F: t_R=0.52 хвил.; [M-H]⁺ = 317.25.

A.2.50.1. 4-Бром-2-ізопентилбензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.49.1., виходячи з броміду ізопентилмагнію. PX-МС А: t_R=0.84 хвил.; без іонізації.

A.2.51. 2-Хлор-6-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-хлор-6-пропілбензойної кислоти. PX-МС А: t_R=0.92 хвил.; без іонізації.

A.2.51.1. 4-Бром-2-хлор-6-пропілбензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.49.1., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойної кислоти та хлориду пропілмагнію. PX-МС А: t_R=0.85 хвил.; без іонізації.

A.2.52. 2-Фтор-6-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-пропілбензойної кислоти. PX-МС E: t_R=0.48 хвил.; [M-H]⁺ = 307.11.

A.2.52.1. 4-Бром-2-фтор-6-пропілбензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.49.1., виходячи з 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти та хлориду пропілмагнію. PX-МС A: $t_R=0.84$ хвил.; без іонізації.

5 A.2.53. 2-Хлор-6-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-хлор-6-етоксибензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 327.03$.

A.2.53.1. 4-Бром-2-хлор-6-етоксибензойна кислота

10 До розчину 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойної кислоти (1.175 г, 4.64 ммоль) у сухому ДМФА (8 мл) порціями додають NaH (60 % суспензія у маслі, 408 мг, 10.2 ммоль). Після того, як виділення газу закінчиться, краплями додають розчин сухого EtOH (0.297 мл, 5.1 ммоль) у 3 мл сухого ДМФА. PC нагрівають до 100 °C, перемішують впродовж 1 год., потім охолоджують до КТ та виливають в воду. pH доводять до 3 за допомогою 1 н. HCl та потім три рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивають водою, сольовим розчином, сушать над 15 MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі, кількісно отримуючи цільовий продукт у вигляді бежевої твердої речовини. PX-МС F: $t_R=0.43$ хвил.; $[M-H]^+ = 278.97$.

A.2.54. 2-Етоксиг-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-етоксиг-6-фторбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.84$ хвил.; $[M+H]^+ = 311.03$.

20 A.2.54.1. 4-Бром-2-етоксиг-6-фторбензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.53.1., виходячи з 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти. PX-МС F: $t_R=0.49$ хвил.; $[M-H]^+ = 261.07$.

A.2.55. 2-Хлор-6-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-хлор-6-пропоксибензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 341.21$.

A.2.55.1. 4-Бром-2-хлор-6-пропоксибензойна кислота

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.53.1., використовуючи пропанол замість етанолу. PX-МС A: $t_R=0.83$ хвил.; без іонізації.

A.2.56. 2-Фтор-6-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-пропоксибензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 325.14$.

35 A.2.56.1. 4-Бром-2-фтор-6-пропоксибензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.55.1., виходячи з 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти. PX-МС E: $t_R=0.45$ хвил.; $[M-H]^+ = 274.93$.

A.2.57. 2-Етоксиг-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-етоксиг-6-метилбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 293.16$.

A.2.57.1. 4-Бром-2-етоксиг-6-метилбензойна кислота

45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.53.1., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-метилбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.72$ хвил.; без іонізації.

A.2.58. 2-Етоксиг-6-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-етоксиг-6-етилбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 321.08$.

A.2.58.1. 4-Бром-2-етоксиг-6-етилбензойна кислота

50 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.53.1., виходячи з 4-бром-2-етил-6-фторбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.77$ хвил.; без іонізації.

A.2.59. 2-Етоксиг-6-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

55 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-етоксиг-6-пропілбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.11$.

A.2.59.1. 4-Бром-2-етоксиг-6-пропілбензойна кислота

60 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.53.1., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-пропілбензойної кислоти. PX-МС A: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 286.98$.

A.2.60. 2-Метокси-6-пропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-метокси-6-пропілбензойної кислоти. РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 321.12$.

5 А.2.60.1. 4-Бром-2-метокси-6-пропілбензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.53.1., виходячи з 4-бром-2-фтор-6-пропілбензойної кислоти та метанолу. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 315.99$.

10 А.2.61. Метил 2-(циклопентилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з метил 5-бром-2-(циклопентилокси)бензоату. РХ-МС А: $t_R=1.01$ хвил.; $[M+H]^+ = 347.15$.

А.2.61.1. Метил 5-бром-2-(циклопентилокси)бензоат

15 До розчину метил 4-бром-2-гідроксибензоату (2.00 г, 8.4 ммоль) у ДМФА (20 мл), додають бромциклобутан (1.01 мл, 9.24 ммоль) та K_2CO_3 (1.74 г, 12.6 ммоль). РС перемішують при 80 °С впродовж 19 год., охолоджують до КТ, та розподіляють між водою та Et_2O . Органічні шари об'єднуються та промивають додатковою кількістю води, сушать над $MgSO_4$ та концентрують досуха. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/ДХМ (від 100:0 до 40:60), отримуючи продукт у вигляді безбарвного масла (1.88 г, 75 %). РХ-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 298.89$.

20 А.2.62. 2-Хлор-6-(етиламіно)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-хлор-6-(етиламіно)бензойної кислоти. РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 326.07$.

25 А.2.62.1. 4-Бром-2-хлор-6-(етиламіно)бензойна кислота

У МХ пробірку завантажують 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойну кислоту (2.00 г, 7.89 ммоль), гідрохлорид етиламіну (3.25 г, 39.5 ммоль), ТЕА (5.49 мл, 39.5 ммоль) та піридин (12 мл). Пробірку продувають N_2 , закривають ковпачком та нагрівають у МХ апараті при 150 °С впродовж 2.5 год. РС концентрують при зниженому тиску. Залишок підкислюють 1 н. HCl . Осад збирають шляхом фільтрування у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

30 А.2.63. 2-(Етиламіно)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-(етиламіно)-6-фторбензойної кислоти. РХ-МС F: $t_R=0.17$ хвил.; $[M-H]^+ = 308.28$.

А.2.63.1. 4-Бром-2-(етиламіно)-6-фторбензойна кислота

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.62.1., виходячи з 4-бром-2,6-дифторбензойної кислоти. РХ-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[M+H]^+ = 262.00$.

А.2.64. 2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензол-сульфонамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 4-бром-2-етоксидбензолсульфонамід. РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 328.03$.

45 А.2.64.1. 4-Бром-2-етоксидбензолсульфонамід

До суспензії NaN (60 %, суспензія у маслі, 220 мг, 5.51 ммоль) у ДМФА (7 мл) додають розчин сухого $EtOH$ (0.505 мл, 8.66 ммоль) у ДМФА (2 мл) впродовж 30 хвилин при КТ. Суспензію перемішують впродовж 30 хвилин при КТ. Краплями додають розчин 4-бром-2-фторбензолсульфонамід (1.00 г, 3.94 ммоль) у ДМФА (4 мл) впродовж 30 хвилин при КТ. Суспензію перемішують при КТ впродовж 1 години та при 70° С впродовж 4 годин. Суспензію виливають у водн. розчин HCl (1 н., 20 мл) при 0 °С, та суміш перемішують при КТ впродовж 1 години. Суміш фільтрують, збираючи осад, який промивають водою та гексаном, потім сушать та очищують за допомогою ФХ, використовуючи суміші гептан/ $EtOAc$ з градієнтом від 100:0 до 70:30. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку (305 мг, 28 %). РХ-МС F: $t_R=0.74$ хвил.; $[M-H]^+ = 280.02$.

55 А.2.65. 1-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-2,2,2-трифторетан-1-ол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 1-(4-бром-2-етоксифеніл)-2,2,2-трифторетан-1-олу. РХ-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; без іонізації.

60

A.2.65.1. 1-(4-Бром-2-етоксифеніл)-2,2,2-трифторетан-1-ол

Розчин 4-бром-2-етоксибензальдегіду (500 мг, 2.18 ммоль) та (трифторметил)триметилсилану (0.395 мл, 2.62 ммоль) у ТГФ (5 мл) охолоджують до 0 °С та обробляють фторидом тетрабутиламонію (1 М у ТГФ, 0.327 мл, 0.327 ммоль). Отриманому у результаті розчину дають нагрітися до КТ та перемішують при цій температурі впродовж 2 год. та гасять 1 н. HCl (10 мл, 10 ммоль, 1 екв.). Суміш екстрагують за допомогою Et₂O. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину очищують за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи суміші Hept/EtOAc, від 100:0 до 90:10. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (610 мг, 93 %). РХ-МС F: t_R=0.93 хвил.; [M-H]⁺ = 342.95.

A.2.66. 3-Етоксифеніл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбонова кислота

Діізопропіламід літію (2.0 М у ТГФ/гексани, 25 мл, 49.6 ммоль) краплями додають до розчину 3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (4.00 г, 22.5 ммоль) у сухому ТГФ (130 мл) при -78 °С. Отриману у результаті суміш перемішують впродовж 30 хвил. при -78 °С, потім при 0 °С впродовж 10 хвил. Знову при -78 °С краплями додають розчин 2-ізопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (9.38 мл, 45.1 ммоль) у сухому ТГФ (30 мл) та суміші повільно дають нагрітися до КТ впродовж ночі. Краплями додають 2 н. HCl (50 мл) при 0 °С, потім ТГФ видаляють у вакуумі та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та розчинник видаляють. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ, використовуючи суміші Hept/ДХМ/EtOAc, від 1:0:0 до 0:9:1, як елюент. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (5.26 г, 78 %). РХ-МС A: t_R=0.48 хвил.; [M+H]⁺ = 217.07 (боронова кислота, у результаті гідролізу складного пінаколового ефіру на РХМС-колонці).

A.2.67. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 5-(4-бромфеніл)-[1,2,4]оксадіазолу. РХ-МС A: t_R=0.81 хвил.; без іонізації.

A.2.68. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)-тіофен-2-карбонова кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.66., виходячи з 3-(трифторметил)тіофен-2-карбонової кислоти. РХ-МС A: t_R=0.59 хвил.; без іонізації.

A.2.68.1. 3-(Трифторметил)тіофен-2-карбонова кислота

До розчину 3-(трифторметил)тіофену (0.4 мл, 3.68 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл) при -78 °С краплями додають розчин бутиллітію (1.38М в гексане, 2.93 мл, 4.05 ммоль) та РС перемішують впродовж 30 хвил. РС потім виливають на надлишок свіжоподрібненого сухого льоду - діоксиду вуглецю. Після того, як РС нагріється до КТ, додають 1 н. HCl до досягнення pH<3 та суміш екстрагують за допомогою ДХМ (3х). Органічний шар сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0.72 г, кількісний). РХ-МС A: t_R=0.69 хвил.; без іонізації.

A.2.69. рац-Трет-бутил (R)-3-метил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилат

До розчину трет-бутил 1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилату (500 мг, 1.39 ммоль) у ТГФ (8 мл) при -78 °С краплями додають біс(триметилсиліл)амід натрію (0.6М у толуолі, 2.8 мл, 1.67 ммоль) та РС перемішують впродовж 15 хвил. Додають йодметан (0.13 мл, 2.09 ммоль) та суміші повільно дають досягнути КТ впродовж ночі. Суміш обробляють водою та екстрагують за допомогою ДХМ. Органічні екстракти сушать (MgSO₄), та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи повільним градієнтом Hept/EtOAc, від 0 до 15 %. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (175 мг, 34 %). РХ-МС A: t_R=0.99 хвил.; без іонізації.

A.2.69.1. Трет-бутил 1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з трет-бутил 5-бром-1-оксоізоіндолін-2-карбоксилату. РХ-МС A: t_R=0.96 хвил.; [M+H]⁺ = 360.06.

A.2.70. рац-Трет-бутил (R)-3-етил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.69., використовуючи етильодид. РХ-МС A: t_R=1.01 хвил.; [M+H]⁺ = 388.13.

A.2.71. рац-Трет-бутил (R)-1-оксо-3-пропіл-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-

іл)ізоіндолін-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.69., використовуючи пропілйодид. РХ-МС А: $t_R=1.03$ хвил.; $[M+H]^+ = 401.99$.

5 А.2.72. рац-Трет-бутил (R)-3-ізобутил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)ізоіндолін-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.69., використовуючи 1-йод-2-метилпропан. РХ-МС F: $t_R=0.58$ хвил.; без іонізації.

А.2.73. Метил 2-фтор-6-(метилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи метил 4-бром-2-фтор-6-(метилтіо)бензоат. РХ-МС А: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 327.11$.

А.2.73.1. Метил 4-бром-2-фтор-6-(метилтіо)бензоат

15 Йодметан (0.113 мл, 1.81 ммоль) краплями додають до розчину 4-бром-2-фтор-6-(метилтіо)бензойної кислоти (500 мг, 1.51 ммоль) та Cs_2CO_3 (492 мг, 1.51 ммоль) у безводному ДМФА (20 мл) при 0 °С. РС перемішують впродовж 15 хвил. при 0 °С та потім при КТ впродовж 1 год. її гасять водою, потім додають EtOAc та шари розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднують та промивають сольовим розчином, сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ, елюючи гептаном, з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (173 мг, 41 %). РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

А.2.73.2. 4-Бром-2-фтор-6-(метилтіо)бензойна кислота

25 До суспензії свіжоподрібненого у порошок гідроксиду натрію (397 мг, 9.92 ммоль) у ДМФА (20 мл) при 0 °С додають 4-бром-2,6-дифторбензойну кислоту (2.00 г, 8.27 ммоль, 1 екв.) та РС перемішують при 0 °С впродовж 10 хвил. Додають тіометилат натрію (732 мг, 9.92 ммоль) та отриманий у результаті РС дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 2 год. її гасять 2 н. HCl, та екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над безводним $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску, отримуючи кількісно сирий продукт у вигляді жовтого масла. РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; без іонізації.

А.2.74. Метил 2-хлор-6-(метилтіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи метил 4-бром-2-фтор-6-(метилтіо)бензоат. РХ-МС А: $t_R=1.00$ хвил.; $[M+H]^+ = 343.14$.

35 А.2.74.1. Метил 4-бром-2-хлор-6-(метилтіо)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.73.1., використовуючи 4-бром-2-хлор-6-(метилтіо)бензойну кислоту. РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; без іонізації.

А.2.74.2. 4-Бром-2-хлор-6-(метилтіо)бензойна кислота

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.73.2., використовуючи 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойну кислоту. РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; без іонізації.

А.2.75. 1-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-N-метилметанамін

45 Суміш 2-етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензальдегіду (300 мг, 1.09 ммоль) та метиламіну (2М у MeOH, 1.65 мл, 3.3 ммоль) перемішують при 65 °С впродовж 4 годин. Після охолодження до КТ додають борогідрид натрію (64 мг, 1.63 ммоль) та РС перемішують впродовж 30 хвилин, потім концентрують у вакуумі. Отриманий у результаті залишок розчиняють у EtOAc та промивають насич. розчином $NaHCO_3$. Водн. фазу підлучують двома каплями 1 н. NaOH (pH=13) та екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать ($MgSO_4$), фільтрують, концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.66$ хвил.; $[M+H]^+ = 292.15$.

А.2.75.1. 2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензальдегід

55 До суміші (2-етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)метанолу (957 мг, 3.23 ммоль) у ДХМ (15 мл) при 0 °С додають періодинан Десса-Мартина (2.06 г, 4.85 ммоль). РС перемішують при 0 °С впродовж 2 год., потім розводять ДХМ, промивають 10 % водн. $Na_2S_2O_3$, насич. водн. $NaHCO_3$ та сольовим розчином. Органічний шар сушать ($MgSO_4$), концентрують та очищують за допомогою ФХ, використовуючи суміші гептан/EtOAc, від 100:0 до 80:20. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (700 мг, 78 %). РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 277.13$.

A.2.75.2. (2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-метанол
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи (4-бром-2-етоксифеніл)метанол. РХ-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; без іонізації.

5 A.2.76. N-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензил)циклопропанамін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.75., використовуючи циклопропіламін. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 318.12$.

A.2.77. N-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензил)-2-метоксиетан-1-амін

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.75., використовуючи 2-метоксиетиламін. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 336.10$.

A.2.78. N-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензил)-2-метилпропан-1-амін

15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.75., використовуючи ізобутиламін. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 334.13$.

15 A.2.79. N-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензил)циклобутанамін
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.75., використовуючи циклобутиламін. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 332.08$.

A.2.80. Метил 2-(метилсульфонамідо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

20 Метилсульфонілхлорид (141 мг, 1.22 ммоль) додають до розчину метил 2-аміно-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (75 мг, 0.271 ммоль) та піридину (0.131 мл, 1.62 ммоль) у ДХМ (3 мл). Суміш перемішують при 50 °С впродовж 3 днів. Її обробляють при КТ 1 мл 1 н. NaHCO_3 , пропускають через фазорозділювач та промивають ДХМ. Розчинник упарюють при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку, яку використовують як таку на стадії сполучення. РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; без іонізації.

25 A.2.81. Метил 2-(етилсульфонамідо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.80., використовуючи етилсульфонілхлорид. РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 370.03$.

30 A.2.82. Метил 2-(бутиламіно)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат
Розчин метил 2-аміно-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (50 мг, 0.18 ммоль) та пропіонового альдегіду (0.020 мл, 0.271 ммоль) у сухому ТГФ (3 мл) перемішують впродовж 15 хвил. при КТ. Додають триацетоксиборогидрид натрію (115 мг, 0.541 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж ночі. РС обробляють 1 н. водн. NaHCO_3 (1 мл) та екстрагують за допомогою ДХМ, використовуючи фазорозділювач. Випарювання розчинників при зниженому тиску забезпечує одержання сирої зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; без іонізації.

35 A.2.83. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-3-ол
До розчину етил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-пропіолату (477 мг, 1.59 ммоль) у сухому MeOH (10 мл) при КТ додають гідрохлорид гідроксиламіну (442 мг, 6.36 ммоль) та гідроксид калію (5М у MeOH, 1.91 мл, 9.53 ммоль). РС перемішують впродовж ночі при КТ. Її потім концентрують у вакуумі та отриману у результаті суміш розподіляють між EtOAc та водою. рН водного шару доводять до рН3 шляхом додавання 1 н. HCl. Обидві фази розділяють. Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc, потім об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи градієнтом Гептан:EtOAc, від 100:0 до 60:40. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді рожевої твердої речовини (58 мг, 13 %). РХ-МС А: $t_R=0.85$ хвил.; $[M+H]^+ = 288.34$.

45 A.2.83.1. Етил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-пропіолат
Розчин складного пінаколового ефіру 4-йодфенілборонової кислоти (495 мг, 1.5 ммоль) у ТЕА (6.19 мл, 43.5 ммоль) дегазують 3 рази (вакуум/аргон), потім додають послідовно тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (173 мг, 0.15 ммоль), йодид міді(I) (85.7 мг, 0.45 ммоль) та етил-пропіолат (0.155 мл, 1.5 ммоль). РС продувають аргоном та нагрівають при 70 °С впродовж ночі, потім концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи градієнтом Гептан:EtOAc, від 100:0 до 80:20. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (482 мг, 54 %). РХ-МС А: $t_R=1.02$ хвил.; $[M+H]^+ = 301.19$.

50 A.2.84. 5-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-тетразол
Суміш 2-етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрилу (500 мг, 1.83 ммоль), азидотрибутилолова(IV) (0.768 мл, 2.75 ммоль), та сухого толуолу (4 мл) нагрівають при 180 °С впродовж 1 год. Суміш охолоджують до КТ, обробляють 0.1 н. HCl та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над MgSO_4 та концентрують у вакуумі. Залишок

очищують за допомогою ФХ, елюючи градієнтом Гептан:EtOAc, від 100:0 до 10:90. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (135 мг, 23 %). РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 317.14$.

А.2.84.1. 2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрил

Розчин 2-гідроксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (1.50 г, 6.12 ммоль) та K_2CO_3 (1.69 г, 12.2 ммоль) у ДМФА (4 мл) та йодетані (0.596 мл, 7.34 ммоль) нагрівають при 120 °С впродовж 30 хвил. РС охолоджують до КТ, розподіляють між ДХМ та 1 н. $NaHCO_3$. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку сушать ($MgSO_4$), та концентрують при зниженому тиску. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (1.31 г, 78 %). РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+CH_3CN+H]^+ = 315.10$

А.2.85. 5-(2-Етоксид-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-1Н-тетразол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 5-(4-бром-2-етоксид-6-фторфеніл)-1Н-тетразол. РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 335.03$.

А.2.85.1. 5-(4-Бром-2-етоксид-6-фторфеніл)-1Н-тетразол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.84., використовуючи 4-бром-2-етоксид-6-фторбензонітрил. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 288.96$.

А.2.85.2. 4-Бром-2-етоксид-6-фторбензонітрил

До розчину 4-бром-2,6-дифторбензонітрилу (1.00 г, 4.59 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл) при КТ порціями додають етилат натрію (375 мг, 5.5 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж ночі. РС виливають у насич. водн. NH_4Cl , екстрагують за допомогою ДХМ (3х). Об'єднані екстракти сушать ($MgSO_4$) та концентрують у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1.10 г, 98 %). РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

А.2.86. N-Етил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(1Н-тетразол-5-іл)анілін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 5-бром-N-етил-2-(1Н-тетразол-5-іл)анілін. РХ-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 316.14$.

А.2.86.1. 5-Бром-N-етил-2-(1Н-тетразол-5-іл)анілін

Розчин 4-бром-2-(етиламіно)бензонітрилу (387 мг, 1.72 ммоль) у EtOH (12 мл) обробляють азидом натрію (374 мг, 5.76 ммоль) та бромідом цинку (465 мг, 2.06 ммоль), та суміш нагрівають за допомогою МХ у запаяній трубці при 150 °С впродовж 4 год. РС розводять 0.1 н. HCl та два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Екстракти сушать над $MgSO_4$ та розчинник упарюють. Очищення за допомогою ФХ, елювання сумішами Гептан/ДХМ/EtOAc, від 1:0:0 до 0:3:1, забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (363 мг, 79 %). РХ-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[M+H]^+ = 268.02$.

А.2.87. Метил 3-пропоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.66., використовуючи метил 3-пропокситіофен-2-карбоксилат. РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+H]^+ = 245.11$ (боронова кислота, у результаті гідролізу складного піналового ефіру на РХМС-колони).

А.2.87.1. Метил 3-пропокситіофен-2-карбоксилат

До розчину метил 3-гідрокситіофен-2-карбоксилату (1.00 г, 6.32 ммоль) у сухому ДМФА (12 мл), охолоджену до 0 °С, порціями додають NaH (60 % суспензія у маслі, 316 мг, 7.9 ммоль). Після того, як виділення газу закінчиться, краплями додають 1-бромпропан (0.64 мл, 6.95 ммоль). Після 5 хвилин витримання при 0 °С, РС дають нагрітись до КТ, потім до 40 °С впродовж ночі. РС охолоджують до КТ, виливають у воду та три рази екстрагують етилацетатом. Об'єднані орг. фази промивають водою, сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи цільовий продукт у вигляді білої твердої речовини (1.17 г, 92 %). РХ-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 201.12$.

А.2.88. Метил 3-бутоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.66., використовуючи метил 3-бутокситіофен-2-карбоксилат. РХ-МС А: $t_R=0.65$ хвил.; $[M+H]^+ = 245.16$ (боронова кислота, у результаті гідролізу складного піналового ефіру на РХМС-колони).

А.2.88.1. Метил 3-бутокситіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.87.1., використовуючи бутилбромід. РХ-МС А: $t_R=0.85$ хвил.; $[M+H]^+ = 215.11$.

А.2.89. Метил 3-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат

5 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.66., використовуючи метил 3-ізопропокситіофен-2-карбоксилат. РХ-МС А: $t_R=0.73$ хвил.; $[M+H]^+ = 259.12$ (боронова кислота, у результаті гідролізу складного пінаколового ефіру на РХМС-колонці).

А.2.89.1. Метил 3-ізопропокситіофен-2-карбоксилат

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.87.1., використовуючи 2-бромпропан. РХ-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 201.16$.

А.2.90. 5-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-1Н-тетразол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.84., використовуючи 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил. РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 303.12$.

А.2.90.1. 2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрил

20 До розчину 2-гідрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензонітрилу (1.00 г, 4.08 ммоль), K_2CO_3 (1.13 г, 8.16 ммоль) у ДМФА (4 мл) додають йодметан (0.305 мл, 4.9 ммоль), та суміш нагрівають при 120 °С впродовж 30 хвил. РС охолоджують до КТ, розподіляють між ДХМ та 1 н. $NaHCO_3$. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку сушать ($MgSO_4$), та концентрують при зниженому тиску. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (0.93 г, 88 %). РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+MeCN+H]^+ = 301.13$.

А.2.91. 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-[1,2,4]триазол

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 1-(4-бромфеніл)-1Н-[1,2,4]триазол. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 272.25$.

А.2.92. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 5-(4-бромфеніл)ізоксазол. РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+MeCN+H]^+ = 313.24$.

30 А.2.93. 4-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)ізоксазол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 5-(4-бромфеніл)-4-метилізоксазол. РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 286.21$.

А.2.94. 3-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)ізоксазол

35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 5-(4-бромфеніл)-3-метилізоксазол. РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 286.21$.

А.2.95. 3-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 5-(4-бромфеніл)ізоксазол-3-карбонову кислоту. РХ-МС Е: $t_R=0.96$ хвил.; $[M-H]^+ = 270.16$.

40 А.2.96. 2-Хлор-6-ізобутокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 4-бром-2-хлор-6-ізобутоксibenзойну кислоту. РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 355.12$.

А.2.96.1. 4-Бром-2-хлор-6-ізобутоксibenзойна кислота

45 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.53.1., використовуючи 2-метил-1-пропанол. РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; без іонізації.

А.2.97. 2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-6-(2,2,2-трифторетокси)бензойна кислота

50 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., використовуючи 4-бром-2-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)бензойну кислоту. РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

А.2.97.1. 4-Бром-2-хлор-6-(2,2,2-трифторетокси)бензойна кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.53.1., використовуючи 2,2,2-трифторетанол. РХ-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; без іонізації.

55 А.2.98. 2-(2-Етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)оцтова кислота

60 Розчин етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)ацетату (1.285 г, 3.82 ммоль) у EtOH (15 мл) обробляють NaOH 10 % (7.64 мл, 19.1 ммоль) та РС перемішують при 50 °С впродовж 30 хвил. РС охолоджують до КТ та розводять EtOAc. Додають 2 н. HCl (15 мл) до досягнення кислого рН (<1). Водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Отриману у результаті органічну фазу сушать над $MgSO_4$ та концентрують, отримуючи

зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої пасти. PX-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]=323.12$.

А.2.98.1. Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетат

Розчин 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенолу (3.47 г, 12.5 ммоль) у безводному ДМФА (50 мл) обробляють послідовно Cs_2CO_3 (6.10 г, 18.7 ммоль) та етилбромацетатом (1.48 мл, 13.1 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 1 год. Додають воду, та суміш екстрагують за допомогою Et_2O (х 3). Об'єднані органічні шари потім промивають послідовно водою (х 2) та сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують досуха при зниженому тиску, отримуючи чистий продукт у вигляді безбарвного масла (1.46 г, 77 %). PX-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]=351.18$.

А.2.99. (2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-гліцин

До розчину метил (2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)гліцинату (207 мг, 0.61 ммоль) у суміші ТГФ/ H_2O (4:1) (5 мл) додають $LiOH \cdot H_2O$ (51 мг, 1.21 ммоль) та реакційну суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. Суміш обробляють 1 н. HCl (1 мл) та екстрагують за допомогою $EtOAc$, сушать над $MgSO_4$ та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла (0.151 г, 78 %). PX-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; $[M+H]=322.07$.

А.2.99.1. Метил (2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)гліцинат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з метил (4-бром-2-етоксифеніл)гліцинату. PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 336.28$.

А.2.99.2. Метил (4-бром-2-етоксифеніл)гліцинат

До розчину 4-бром-2-етоксианіліну (0.60 г, 2.64 ммоль) у ДМФА (2.5 мл) додають $DiPEA$ (0.673 мл, 3.96 ммоль) та потім метилбромацетат (0.275 мл, 2.9 ммоль). Суміш перемішують при 90 °С впродовж 1 год. у мікрохвильовому апараті. ДМФА упарюють у високому вакуумі та залишок очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами $Hept/EtOAc$, від 1:0 до 17:3, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-червоного масла (0.71 г, 94 %). PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 288.08$.

Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.3., описаного вище, синтезують наступні похідні боронової кислоти виходячи з відповідних комерційно доступних галогенідів (див. таблицю 4).

Таблица 4

Похідні боронової кислоти А.2.100. – А.2.109.

№	Сполука	t_R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z $[M+H]^+$
A.2.100.	2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін	0.73 (A)	264.25
A.2.101.	4,4-Диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-дигідрооксазол	0.73 (A)	302.22
A.2.102.	2-Етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенол	0.87 (A)	Без іонізації
A.2.103.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-ол	0.82 (A)	290.10
A.2.104.	3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он	0.38 (E)	287.14
A.2.105.	1,2-Диметил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-імідазол	0.67 (A)	299.20
A.2.106.	5-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-імідазол	0.66 (A)	285.24
A.2.107.	2,5-Диметил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-імідазол	0.68 (A)	299.22
A.2.108.	2-Циклопропіл-1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-імідазол	0.70 (A)	325.16
A.2.109.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ізоксазол-3-ол	0.85 (A)	288.17

Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.98.1., описаного вище, синтезують наступні похідні боронової кислоти виходячи з відповідних комерційно доступних похідних боронової

кислоти та алкілгалогенідів (див. таблицю 5).

Таблиця 5

Похідні боронової кислоти A.2.110. – A.2.114.

№	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
A.2.110.	Метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діокса-боролан-2-іл)-2-(трифторметокси)фенокси)ацетат	0.98 (A)	376.99
A.2.111.	Метил 2-(2-етил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетат	0.96 (A)	321.17
A.2.112.	Метил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)пропаноат	0.94 (A)	351.23
A.2.113.	Етил 2-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)-2-фторацетат	0.99 (A)	369.12
A.2.114.	Метил 2-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)фенокси)ацетат	0.94 (A)	327.10

A.2.115. 2-(2-Пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)оцтова кислота

До розчину пропіл 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетату (308 мг, 0.85 ммоль) у EtOH (9 мл) додають NaOH (10 % водн. розчин, 3.4 мл), та суміш перемішують при КТ впродовж 2 год. EtOH видаляють у вакуумі. pH отриманого у результаті основного водного шару доводять до pH=3-4, використовуючи 1 н. HCl, та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (0.238 г, 87 %). PX-МС A: t_R=0.88 хвил.; [M+H]⁺= 321.08.

A.2.115.1. Пропіл 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)ацетат
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з пропіл 2-(4-бром-2-пропоксифеніл)ацетату. PX-МС A: t_R=1.04 хвил.; [M+H]⁺ = 363.12.

A.2.115.2. Пропіл 2-(4-бром-2-пропоксифеніл)ацетат
До розчину 4-бром-2-гідроксифенілоцтової кислоти (1.50 г, 6.37 ммоль) у ДМФА (50 мл) додають 1-йодпропан (1.38 мл, 14 ммоль, 2.2 екв.) та Cs₂CO₃ (6.23 г, 19.1 ммоль). PC перемішують при 100 °C впродовж ночі, потім охолоджують до КТ. Додають воду, та ДМФА видаляють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між EtOAc та водою. Водний шар повторно два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать (MgSO₄) та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою ФХ (Н:ЕЕ, від 100:0 до 90:10), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (0.775 г, 39 %). PX-МС A: t_R=1.00 хвил.; [M+H]⁺ = 315.07.

Слідуючи методиці, описаній для синтезу A.2.115., описаного вище, синтезують наступні похідні боронової кислоти, використовуючи відповідний алкілідодид (див. таблицю 6).

Таблиця 6

Похідні боронової кислоти A.2.116. – A.2.117.

№	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
A.2.116.	2-(2-Бутоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оцтова кислота	0.92 (A)	335.18
A.2.117.	2-(2-Циклобутоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оцтова кислота	0.88 (A)	333.15

A.2.118. 2-Бутоксифеніл-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-бутоксифеніл-6-фторбензойної кислоти. PX-МС A: t_R=0.92 хвил.; [M+H]⁺ = 339.21.

A.2.118.1. 4-Бром-2-бутоксифеніл-6-фторбензойна кислота
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для

A.2.115., виходячи з метил 4-бром-2-бутоксифенілу. PX-МС E: $t_R=0.52$ хвил.; $[M+H]^+ = 290.89$.

A.2.118.2. Метил 4-бром-2-бутоксифенілу

До розчину метил 4-бром-2-бутоксифенілу (1.00 г, 4.02 ммоль) у ДМФА (10 мл), додають Cs_2CO_3 (2.62 г, 8.03 ммоль) та потім 1-йодбутан (0.685 мл, 6.02 ммоль). PC перемішують при 120 °C впродовж 2 год. у мікрохвильовій печі. PC концентрують при зниженому тиску, залишок розподіляють між ДХМ та водою. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку сушать ($MgSO_4$), та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 19:1) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1.24 г, 99 %). PX-МС A: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 306.84$.

A.2.119. 2-Бутоксифеніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-бутоксифенілу. PX-МС A: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 355.16$.

A.2.119.1. 4-Бром-2-бутоксифеніл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

До розчину 4-бром-2-бутоксифенілу (1.00 г, 3.95 ммоль) у сухому ДМФА (7 мл) при 0 °C порціями додають NaH (347 мг, 8.68 ммоль). Після того, як виділення газу закінчиться, краплями додають розчин 1-бутанолу (0.397 мл, 4.34 ммоль) у сухому ДМФА (3 мл). Після того, як виділення газу закінчиться, реакційну суміш нагрівають до 90 °C впродовж 1 год. Суміш виливають у воду. pH доводять до 1 за допомогою 1 н. HCl та потім три рази екстрагують за допомогою ДХМ. Органічну фазу промивають водою, сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують у вакуумі, кількісно отримуючи цільовий продукт у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. PX-МС A: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 349.99$.

A.2.120. Метил метил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)карбамат

До розчину складного пінакового ефіру 4-(метиламіно)фенілборонової кислоти (100 мг, 0.416 ммоль) у сухому ДХМ (3.6 мл) додають DIPEA (0.214 мл, 1.25 ммоль) та метилхлорформіат (0.039 мл, 0.499 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж 30 хвил. Суміш розподіляють між водою (5 мл) та ДХМ (5 мл). Органічний шар відділяють, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують досуха. Залишок очищують за допомогою ФХ (EtOAc-Гептан 2:8), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини (92 мг, 63 %). PX-МС A: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 292.21$.

A.2.121. 2-(4-(3-Метоксиоксетан-3-іл)феніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

До розчину 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)оксетан-3-олу (150 мг, 0.543 ммоль) у ДМФА (3.2 мл) додають 60 % NaH (26.1 мг, 0.652 ммоль). Сіру суспензію перемішують впродовж 30 хвил. при КТ. Додають йодметан (0.169 мл, 2.72 ммоль) та PC перемішують при КТ впродовж 3 год. К PC при КТ додають 60 % NaH (26.1 мг, 0.652 ммоль). Через 30 хвил. додають йодметан (0.0845 мл, 1.36 ммоль) та PC перемішують впродовж ночі при КТ. До PC при КТ додають NaH, 60 % (52.1 мг, 1.3 ммоль). Після 1 год. перемішування при КТ додають йодметан (0.169 мл, 2.72 ммоль) та PC перемішують впродовж 45 хвил. при КТ. Сіру суспензію гасять шляхом додавання 12 мл води. Суміш два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані екстракти послідовно промивають водою та сольовим розчином, сушать ($MgSO_4$) та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою ФХ (градієнт Гептан/AcOEt) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (20 мг, 13 %). PX-МС A: $t_R=0.90$ хвил.; без іонізації.

A.2.122. Етил 2-((2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)аміно)-2-оксоацетат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з етил 2-((4-бром-2-етоксифеніл)аміно)-2-оксоацетату. PX-МС A: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 364.21$.

A.2.122.1. Етил 2-((4-бром-2-етоксифеніл)аміно)-2-оксоацетат

До розчину 4-бром-2-етоксифенілу (1.10 г, 4.84 ммоль) у ДХМ (35 мл) при КТ додають TEA (0.748 мл, 5.32 ммоль). PC охолоджують до 0 °C та краплями додають етилоксалілхлорид (0.61 мл, 5.32 ммоль). PC перемішують впродовж 30 хвил. при 0 °C, потім дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 30 хвил. PC розподіляють між етилацетатом та насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Два шари розділяють та органічні шари промивають водою, сольовим розчином, потім сушать над $MgSO_4$, фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини (1.52 г, 99 %). PX-МС A: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 316.04$.

A.2.123. Метил (2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)аланінат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3.,

виходячи з метил (4-бром-2-етоксибеніл)аланінату. PX-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+= 350.25$.

А.2.123.1. Метил (4-бром-2-етоксибеніл)аланінат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.99.2., використовуючи метил 2-бромпропіонат. PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 304.12$.

5 А.2.124. 2-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-бензо[d]оксазол
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 2-(4-бром-2-етоксибеніл)бензо[d]оксазолу. PX-МС А: $t_R=1.02$ хвил.; $[M+H]^+= 366.20$.

А.2.124.1. 2-(4-Бром-2-етоксибеніл)бензо[d]оксазол

10 До розчину 4-бром-2-етоксибенальдегіду (1.00 г, 4.37 ммоль) у MeOH (25 мл) при КТ під аргоном додають 2-амінофеніл (481 мг, 4.37 ммоль). Отриманий у результаті розчин перемішують впродовж ночі при 45 °С, потім концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ТГФ (5 мл) та ДХМ (22.5 мл) та додають DDQ (2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон) (991 мг, 4.37 ммоль). РС перемішують при КТ, потім розводять водн. насич. NaHCO_3 та екстрагують за допомогою EtOAc (двічі). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та упарюють досуха, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого залишку (1.40 г, 99 %). PX-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 318.09$.

А.2.125. 2-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4,5-диметилноксазол

20 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 2-(4-бром-2-етоксибеніл)-4,5-диметилноксазолу. PX-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+= 344.27$.

А.2.125.1. 2-(4-Бром-2-етоксибеніл)-4,5-диметилноксазол

25 До розчину ацетилметилкарбінолу (379 мг, 4 ммоль) та 4-DMAP (125 мг, 1 ммоль) у ДХМ (25 мл) при КТ під аргоном додають DCC (1042 мг, 5 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують впродовж 2 год. при КТ та потім фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок обробляють AcOH (15 мл) та ацетатом амонію (1573 мг, 20 ммоль). Отриману у результаті суміш нагрівають впродовж 1 год. 30 хвил. при нагріванні із зворотним холодильником, потім витримують при перемішуванні при КТ впродовж ночі. Її потім розподіляють між EtOAc та водою. Фази розділяють та водний шар ще один раз екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та упарюють у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого залишку (1.40 г, 99 %). PX-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 295.99$.

А.2.126. 2-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-оксазол

35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 2-(4-бром-2-етоксибеніл)оксазолу. PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+= 316.25$.

А.2.126.1. 2-(4-Бром-2-етоксибеніл)оксазол

40 До 4-бром-N-(2,2-диметоксиетил)-2-етоксибензаміду (550 мг, 1.66 ммоль) при КТ під аргоном додають реагент Ітона (пентаоксид фосфору, 7.7 мас. % у метансульфоновій кислоті) (13.6 мл, 6.62 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при 145 °С впродовж 6 годин, використовуючи попередньо нагріту плиту, потім нагрівання припиняють та РС дають охолотитися до КТ впродовж ночі. РС виливають на суміш лід-вода та отриману у результаті суміш перемішують впродовж 30 хвил., та потім екстрагують за допомогою EtOAc (двічі). Об'єднані органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та упарюють досуха, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді чорного масла (475 мг, 100 %). PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 268.1$.

А.2.126.2. 4-Бром-N-(2,2-диметоксиетил)-2-етоксибензамід

50 4-Бром-2-етоксибензойну кислоту (500 мг, 2 ммоль) розчиняють у ДМФА (14 мл) при КТ під аргоном. Отриманий у результаті розчин охолоджують до 0 °С та додають гідроклорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (587 мг, 3 ммоль), гідрат НОВТ (461 мг, 3 ммоль) та DIPEA (1.37 мл, 8 ммоль). РС перемішують 5 хвил. при 0 °С, потім дають нагрітися до КТ та додають диметилацеталь аміноацетальдегіду (0.242 мл, 2.2 ммоль) та потім 4-DMAP (62.3 мг, 0.5 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж ночі, потім концентрують при зниженому тиску. Залишок розводять у EtOAc, промивають 0.1 н. HCl, водн. насич. розчином NaHCO_3 , водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді біло-жовтого порошку (550 мг, 83 %). PX-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[M+H]^+ = 302.11$.

А.2.127. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(2,2,2-трифтор-етокси)тіофен-2-карбонова кислота

60 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.1., виходячи з 3-(2,2,2-трифторетокси)тіофен-2-карбонової кислоти. PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; без

іонізації.

A.2.127.1. 3-(2,2,2-Трифторетокси)тіофен-2-карбонова кислота

До розчину 3-фтортіофен-2-карбонової кислоти (678 мг, 4.64 ммоль) у сухому ДМФА (11 мл) при 0 °С порціями додають NaH (60 % суспензія у маслі, 408 мг, 10.2 ммоль). Після того, як виділення газу закінчиться, краплями додають 2,2,2-трифторетанол (0.391 мл, 5.1 ммоль). Після 10 хвилин витримання при 0 °С, PC нагрівають при 90 °С впродовж ночі. Потім її охолоджують до 0 °С та гасять водою, та концентрують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між водою та EtOAc. Водний шар повторно два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані орг. фази промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою ФХ (H:EE, від 100:0 до 70:30), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (365 мг, 35 %). PX-МС A: t_R=0.67 хвил., без іонізації.

A.2.128. Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(2,2,2-трифторетокси)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з метил 4-бром-2-(2,2,2-трифторетокси)бензоату. PX-МС A: t_R=0.97 хвил.; [M+H]⁺ = 361.13.

A.2.128.1. Метил 4-бром-2-(2,2,2-трифторетокси)бензоат

Розчин метил 4-бром-2-гідроксибензоату (300 мг, 1.3 ммоль) та K₂CO₃ (549 мг, 3.9 ммоль) у ДМФА (6 мл) обробляють 1,1,1-трифтор-2-йодетаном (0.384 мл, 3.9 ммоль). Суміш потім перемішують при 150 °С впродовж ночі, охолоджують до КТ та обробляють водою, екстрагують за допомогою ДХМ та концентрують, отримуючи сиру зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (186 мг, 46 %). PX-МС A: t_R=0.91 хвил., без іонізації.

A.2.129. 3-(2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 3-(4-бром-2-етоксифеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону. PX-МС A: t_R=0.89 хвил.; [M+H]⁺ = 333.06.

A.2.129.1. 3-(4-Бром-2-етоксифеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он

Розчин (Z)-4-бром-2-етокси-N'-гідроксибензімідаміду (1.395 г, 5.38 ммоль), 1,1'-карбонілдіімідазолу (1.31 г, 8.08 ммоль) та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (1.23 мл, 8.08 ммоль) у діоксані (20 мл) перемішують при 90 °С впродовж 4 год. 30 хвил. Після досягнення КТ, продукт осаджують при додаванні 1М HCl. Діоксан частково упарюють за допомогою потоку N₂ та потім відфільтровують тверду речовину у вакуумі та промивають його водою.

Зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини (1.375 г, 90 %). PX-МС A: t_R=0.81 хвил, [M+MeCN]⁺ = 325.89.

A.2.129.2. (Z)-4-Бром-2-етокси-N'-гідроксибензімідамід

Суспензію 4-бром-2-етоксибензонітрилу (1.50 г, 6.5 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (913 мг, 13 ммоль) та NaHCO₃ (1.365 г, 16.3 ммоль) у воді (1.32 мл) та EtOH (26.6 мл) перемішують у запаяній трубці при 90 °С впродовж 3 год. Після досягнення КТ, продукт осаджують з реакційної суміші при додаванні води. Тверду речовину відфільтровують у високому вакуумі, промивають водою та деякою кількістю Et₂O. Першу партію чистої зазначеної у заголовку сполуки (947 мг) таким чином отримують у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат екстрагують за допомогою AcOEt. Органічний шар потім два рази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (hept/AcOEt 5:5), отримуючи іншу партію чистої зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (448 мг), яку об'єднують з першою партією, отриманою раніше після операції осадження. Зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини (1.395 г, 83 %). PX-МС A: t_R=0.53 хвил., [M+H]⁺ = 259.03.

A.2.130. 2-(3-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-ілоцтова кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 2-(5-бром-3-етокситіофен-2-іл)оцтової кислоти. PX-МС A: t_R=0.89 хвил.; [M+H]⁺ = 333.06.

A.2.130.1. 2-(5-Бром-3-етокситіофен-2-іл)оцтова кислота

До розчину 2-(3-етокситіофен-2-іл)оцтової кислоти (205 мг, 1.1 ммоль) у ДМФА (3 мл) додають порціями N-бромсукцинімід (237 мг, 1.32 ммоль). Суміш перемішують при 70 °С впродовж ночі. Додають N-бромсукцинімід (237 мг, 1.32 ммоль), та суміш перемішують при 80 °С впродовж 2 год., потім охолоджують до КТ. Суміш обробляють 1 н. HCl (5 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над MgSO₄ та концентрують.

Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept/ДХМ, від 1:0 до 0:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла (0.195 г, 67 %). РХ-МС E: tR=0.47 хвил., [M-H]⁺ = 262.95.

A.2.130.2. 2-(3-Етокситіофен-2-іл)оцтова кислота

У EtOH (3.76 мл, 64.5 ммоль) при 0 °C при перемішуванні та у атм. N₂ обережно додають натрій (65.2 мг, 2.84 ммоль). Потім додають CuO (51.3 мг, 0.645 ммоль) та KI (21.4 мг, 0.129 ммоль) та потім 2-(3-бромтіофен-2-іл)оцтову кислоту (300 мг, 1.29 ммоль). PC перемішують у мікрохвильовій печі при 120 °C впродовж 1 год., потім при 130 °C впродовж 1 год. та при 150 °C впродовж 1 год. Суміш виливають у 2 н. HCl (5 мл) та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над MgSO₄ та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (Hept/ДХМ, від 1:0 до 0:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла (1.395 г, 83 %). РХ-МС E: tR=0.35 хвил., [M-H]⁺ = 185.10.

A.2.131. 4-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-1H-імідазол
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-(4-бром-2-метоксифеніл)-1H-імідазолу. РХ-МС A: tR=0.66 хвил.; [M+H]⁺ = 301.19.

A.2.131.1. 4-(4-Бром-2-метоксифеніл)-1H-імідазол

Суміш 2-бром-1-(4-бром-2-метоксифеніл)етан-1-ону (2.30 г, 7.47 ммоль) у формаїді (25 мл, 314 ммоль) перемішують при 165 °C впродовж 8 год., потім охолоджують до КТ, розводять EtOAc та промивають насич. водн. NaHCO₃ та сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept→100 % AcOEt), отримуючи продукт у вигляді клейкої бежевої твердої речовини, яку далі розтирають з деякою кількістю гептану, отримуючи бежевий порошок (0.84 г, 44 %). РХ-МС A: tR=0.58 хвил., [M+H]⁺ = 253.09.

A.2.131.2. 2-Бром-1-(4-бром-2-метоксифеніл)етан-1-он

Розчин 1-(4-бром-2-метоксифеніл)етан-1-ону (3.04 г, 13.3 ммоль) та броміду міді(II) (4.50 г, 19.9 ммоль) у EtOAc (30 мл) перемішують при 100 °C впродовж ночі. Після досягнення КТ, PC виливають на льодяну воду. Двофазну суміш фільтрують, потім рН доводять до потрібного значення насич. водн. NaHCO₃ та фази розділяють. Органічний шар промивають два рази сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та упарюють. Залишок розтирають з MeOH, відфільтровують та сушать у вакуумі (коричнева тверда речовина, 2.40 г, 59 %). РХ-МС A: tR=0.89 хвил., без іонізації.

A.2.132. Метил 1-етил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол-5-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з метил 1-етил-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-5-карбоксилату. РХ-МС A: tR=0.54 хвил.; [M+H]⁺ = 199.26 (маса боронової кислоти у результаті гідролізу боронату при РХМС).

A.2.132.1. Метил 1-етил-3-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-5-карбоксилат

До розчину метил 2-етил-5-оксо-2,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилату (814 мг, 4.54 ммоль) та N-феніл-біс(трифторметансульфоніміду) (2153 мг, 5.91 ммоль) у ДХМ (15 мл) при 0 °C додають TEA (6.32 мл, 45.4 ммоль). PC перемішують при 0 °C впродовж 10 хвил., потім дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 1 год. PC концентрують при зниженому тиску, залишок очищують за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 1:0 до 9:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної рідини (1.061 г, 77 %). РХ-МС A: tR=0.93 хвил., без іонізації.

A.2.132.2. Метил 2-етил-5-оксо-2,5-дигідро-1H-піразол-3-карбоксилат

До розчину диметил ацетиленидикарбоксилату (1.75 мл, 14.1 ммоль) у толуолі (20 мл) та AcOH (20 мл) при 0 °C додають етилгідазин оксалат (2.00 г, 12.8 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж 1 години, потім нагрівають із зворотним холодильником впродовж 4 год., та охолоджують до КТ. Її концентрують у вакуумі, розподіляють між EtOAc та насич. NaHCO₃. Органічний шар промивають насич. NaHCO₃ та сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої пасти (863 мг, 40 %). РХ-МС A: tR=0.57 хвил., [M+H]⁺=171.03.

A.2.133. 5-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)ізоксазол-3-ол

До перемішаного розчину 5-(4-бром-2-метоксифеніл)ізоксазол-3-олу (158 мг, 0.585 ммоль) у сухому ТГФ (4 мл) при -78 °C під азотом краплями додають бутиллітій (1.6М у гексані, 1.1 мл, 1.76 ммоль). PC перемішують при -78 °C впродовж 25 хвил., потім краплями додають складний пінаколовий ефір ізопропоксидоронової кислоти (0.418 мл, 2.05 ммоль) та PC перемішують при -78 °C впродовж 45 хвил., потім при КТ впродовж 40 хвил. PC гасять насич. водн. NH₄Cl та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають два рази сольовим розчином,

сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ ($\text{Hept} \rightarrow \text{Hept}/\text{EtOAc}$, від 9:1 до 8:2), отримуючи очікуваний продукт у вигляді білої твердої речовини (42 мг, 23 %). PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.14$.

A.2.133.1. 5-(4-Бром-2-метоксифеніл)ізоксазол-3-ол

5 HCl конц. (6.8 мл) краплями додають при КТ до перемішуваної суспензії 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-3-оксо-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)окси)пропанаміду (284 мг, 0.763 ммоль) у MeOH (1.7 мл). PC перемішують при КТ впродовж 30 хвилин. Додають воду (4 мл) та осад відфільтровують, промивають 1.2 мл води, отримуючи очікуваний продукт у вигляді білої твердої речовини (169 мг, 82 %) PX-МС А: $t_R=0.79$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 271.99$.

10 A.2.133.2. 3-(4-Бром-2-метоксифеніл)-3-оксо-N-((тетрагідро-2H-піран-2-іл)-окси)пропанамід

До розчину етил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноату (971 мг, 1.33 ммоль) у сухому NMP (15.7 мл) послідовно додають О-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)гідроксиламін (512 мг, 4.19 ммоль) та DMAP (433 мг, 3.55 ммоль) при КТ. PC нагрівають до 115°C та перемішують впродовж ночі, потім охолоджують до КТ. Суміш розподіляють між 40 мл HCl 0.5M (pH 2) та 40 мл EtOAc. Органічний шар три рази промивають 40 мл насич. NaCl. Водний шар повторно екстрагують за допомогою 40 мл EA. Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ ($\text{Hept}-\text{EtOAc}$), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (301 мг, 25 %). PX-МС А: $t_R=0.76$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.98$.

20 A.2.133.3. Етил 3-(4-бром-2-метоксифеніл)-3-оксопропаноат

1-(4-Бром-2-метоксифеніл)етанон (1.00 г, 4.37 ммоль) розчиняють у діетилкарбонаті (5.6 мл, 46.2 ммоль). Обережно додають NaN (66 % суспензія у маслі, 384 мг, 9.6 ммоль). PC перемішують впродовж ночі при КТ. Обережно додають воду та суміш два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Органічні шари промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ ($\text{Hept}-\text{EtOAc}$, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла (933 мг, 71 %). PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.01$

A.2.134. 1,5-Диметил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-1H-імідазол

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-(4-бромфеніл)-1,5-диметил-1H-імідазолу. PX-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299.19$.

A.2.134.1. 4-(4-Бромфеніл)-1,5-диметил-1H-імідазол

35 До перемішуваного розчину 5-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-імідазолу (100 мг, 0.422 ммоль) у ДМФА (2 мл) при 0°C під азотом додають NaN (60 % суспензія у маслі, 25.3 мг, 0.633 ммоль). PC перемішують при 0°C впродовж 15 хвил., потім додають йодметан (0.032 мл, 0.506 ммоль) та PC перемішують при КТ впродовж 2 год. Її гасять насич. водн. NH_4Cl та екстрагують за допомогою AcOEt. Органічний шар два рази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку (співвідношення регіоізомерів 4:1) у вигляді бежевої твердої речовини (99 мг, 93 %). PX-МС А: $t_R=0.58$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.10$.

40 A.2.135. 3-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)-оксетан-3-ол

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.1., виходячи з 3-(тіофен-2-іл)оксетан-3-олу. PX-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; без іонізації.

A.2.135.1. 3-(Тіофен-2-іл)оксетан-3-ол

45 До розчину 2-бромтіофену (0.0594 мл, 0.601 ммоль) у Et_2O (2.1 мл), охолодженого до -78°C , додають бутиллітій (1.6M у гексані, 0.45 мл, 0.721 ммоль). PC перемішують при -78°C впродовж 1 год., потім краплями додають 3-оксетанон (0.0533 мл, 0.902 ммоль) у Et_2O (0.7 мл) та PC перемішують при -78°C , та дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 2 год. Розчин розводять водою, водний шар три рази екстрагують EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Hept до Hept/EtOAc 8:2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (62 мг, 66 %). PX-МС А: $t_R=0.49$ хвил., без іонізації.

A.2.136. 3-(3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл)оксетан-3-ол

55 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.1., виходячи з 3-(3-метокситіофен-2-іл)оксетан-3-олу. PX-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 295.12$.

A.2.136.1. 3-(3-Метокситіофен-2-іл)оксетан-3-ол

60 До перемішуваного розчину 3-метокситіофену (1.00 г, 8.58 ммоль) та N, N, N',N'-тетраметилетилендіаміну (1.55 мл, 10.3 ммоль) у Et_2O (30 мл) краплями додають бутиллітій (1.6M у гексані, 6.4 мл, 10.3 ммоль) при 0°C . PC перемішують при КТ впродовж 30 хвил., потім краплями додають 3-оксетанон (0.761 мл, 12.9 ммоль) та PC перемішують при КТ впродовж 35

хвил., потім розводять водою, водний шар три рази екстрагують EtOAc та об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Нерт до Нерт/EtOAc 8:2) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла (1-123 г, 70 %). РХ-МС А: t_R=0.53 хвил.; [M-H₂O]⁺ = 169.04.

5 А.2.137. 2-(5-(3-Метоксиоксетан-3-іл)тіофен-2-іл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан
Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.1., виходячи з 3-метокси-3-(тіофен-2-іл)оксетану. РХ-МС А: t_R=0.88 хвил.; без іонізації.

А.2.137.1. 3-Метокси-3-(тіофен-2-іл)оксетан

10 До розчину 3-(тіофен-2-іл)оксетан-3-олу (А.2.135.1) (242 мг, 1.55 ммоль) у ДМФА (12.1 мл) при 0 °С додають NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 0.062 мг, 1.86 ммоль) та РС перемішують впродовж 1 год. при 0 °С. Додають йодметан (0.145 мл, 2.32 ммоль) та РС перемішують та контролюють перебіг реакції за допомогою РХМС/ТШХ до її закінчення. Додають EtOAc та РС промивають розчином NaHCO₃. Органічний шар сушать, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Нерт до Нерт/EtOAc 9:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (187 мг, 71 %). РХ-МС А: t_R=0.67 хвил.; без іонізації.

15 Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.3., описаного вище, синтезують наступні похідні боронової кислоти, виходячи з відповідних комерційно доступних галогенідів (див. таблицю 7).

20

Таблиця 7

Похідні боронової кислоти А.2.138. – А.2.144.

№	Сполука	t _R [хвил.] (РХ-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
А.2.138.	3-Метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індазол	0.86 (А)	275.21
А.2.139.	1-Метил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідрокіназолін-2(1Н)-он	0.80 (А)	289.18
А.2.140.	2-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-дигідро-3Н-індазол-3-он	0.76 (А)	275.23
А.2.141.	1-Метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1,2-дигідро-3Н-індазол-3-он	0.77 (А)	275.27
А.2.142.	3-(Етилтіо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойна кислота	0.42 (Е)	307.15
А.2.143.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1Н-[1,2,3]триазол	0.80 (А)	272.26
А.2.144.	3-(2-Етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)пропанова кислота	0.87 (А)	321.18

А.2.145. Етил 2-(3-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-індазол-1-іл)ацетат

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 3-(3-бром-5-етоксифенокси)пропанової кислоти. РХ-МС Е: t_R=0.49 хвил.; [M-H]⁺ = 335.14.

А.2.145.1. 3-(3-Бром-5-етоксифенокси)пропанова кислота

30 До суміші 6-бром-1,2-дигідро-3Н-індазол-3-ону (1.00 г, 4.69 ммоль), карбонату калію (1.97 г, 14.1 ммоль) та ДМФА (16 мл) додають етилбромацетат (0.557 мл, 4.69 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 60 год. РС виливають у воду (260 мл), підкислюють 2 н. HCl та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску. Залишок розтирають у ДХМ, отримуючи білий осад, який відповідає непрореагованому 6-бром-1,2-дигідро-3Н-індазол-3-ону, та фільтрат додатково очищують за допомогою ФХ (гептан/AcOEt 6:4), отримуючи очікуваний продукт у вигляді білої твердої речовини (744 мг, 26 %). РХ-МС А: t_R=0.74 хвил.; [M+H]⁺ = 300.91.

35 А.2.146. 3-(3-Етоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)пропанова кислота

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.3., виходячи з 3-(4-бром-3-етоксифенокси)пропанової кислоти. РХ-МС А: t_R=0.81 хвил.; [M+H]⁺ = 337.17.

A.2.146.1. 3-(4-Бром-3-етоксифенокси)пропанова кислота

У мікрохвильову пробірку завантажують 3-бром-5-етоксифенол (600 мг, 2.76 ммоль), H₂O (2 мл), NaOH 32 % (0.615 мл, 6.63 ммоль) та 3-хлорпропіонову кислоту (337 мг, 3.04 ммоль). Її закупорюють та опромінюють при 120 °C впродовж 15 хвил. при високому рівні енергії. PC розводять у воді та pH зменшують до pH9 за допомогою 2 н. HCl, потім два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Основний водний шар потім підкислюють до pH2 та два рази екстрагують за допомогою EtOAc: об'єднані органічні екстракти промивають водою, сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та упарюють досуха, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (187 мг, 23 %). PX-MC E: t_R=0.51 хвил.; [M-H]⁺ = 287.05.

A.2.147. 3-(2-Етоксифенокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-фенокси)пропанова кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 3-(4-бром-2-етоксифенокси)пропанової кислоти. PX-MC E: t_R=0.45 хвил.; [M-H]⁺ = 335.18.

A.2.147.1. 3-(4-Бром-2-етоксифенокси)пропанова кислота

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.146.1., виходячи з 4-бром-2-етоксифенолу. PX-MC E: t_R=0.48 хвил.; [M-H]⁺ = 287.01.

A.2.148. 2-Етоксифенокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензойна кислота

Етил 2-етоксифенокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат (960 мг, 2.38 ммоль) розчиняють у суміші MeOH/ТГФ (1:1) (10 мл). Додають NaOH 10 % (4.77 мл, 11.9 ммоль) та PC перемішують при КТ впродовж 4 год., обробляють 2 н. HCl до досягнення кислого pH (<2) та екстрагують за допомогою EtOAc. Отриману у результаті органічну фазу сушать над MgSO₄ та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (735 мг, 99 %). PX-MC A: t_R=0.91 хвил.; [M+MeCN]⁺ = 352.2.

A.2.148.1. Етил 2-етоксифенокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з етил 4-бром-2-етоксифенокси-3-фторбензоату. PX-MC A: t_R=1.10 хвил.; [M+H]⁺ = 339.26

A.2.148.2. Етил 4-бром-2-етоксифенокси-3-фторбензоат

До розчину 4-бром-3-фтор-2-гідроксибензойної кислоти (750 мг, 3.1 ммоль) та K₂CO₃ (1.07 г, 7.74 ммоль) у ДМФА (6 мл), додають етильодид (0.508 мл, 6.35 ммоль). Реакційну суміш перемішують впродовж 60 год. при КТ. Її розподіляють між ДХМ та сольовим розчином. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ, об'єднану органіку промивають сольовим розчином, потім сушать (MgSO₄), та концентрують при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-помаранчевого масла. PX-MC A: t_R=1.03 хвил.; [M+H]⁺ = 291.01

A.2.149. 2-Етоксифенокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензол-сульфонамід

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з 4-бром-2-етоксифеноксибензолсульфонамід. PX-MC A: t_R=0.90 хвил.; [M+H]⁺ = 328.26.

A.2.149.1. 4-Бром-2-етоксифеноксибензолсульфонамід

Етилат натрію (0.546 мл, 6.61 ммоль) розчиняють у ДМФА (11 мл). Краплями додають 4-бром-2-фторбензолсульфонамід (1.20 г, 4.72 ммоль) у ДМФА (5 мл). PC перемішують при КТ впродовж 1 год., потім температуру підвищують до 60 °C впродовж 2 год. Додають етилат натрію (0.39 мл, 4.72 ммоль) та PC перемішують ще впродовж години. PC розподіляють між EtOAc та водою. Органічну фазу промивають водою та сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та упарюють при зниженому тиску. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (H/EtOAc, від 0:100 до 50:50), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (841 мг, 64 %). PX-MC A: t_R=0.78 хвил.; без іонізації.

A.2.150. 5-(2-Етоксифенокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-1H-[1,2,3]триазол

Азидотриметилсилан (0.136 мл, 0.97 ммоль) додають до розчину йодиду міді(І) (6.22 мг, 0.0323 ммоль) та 2-(3-етоксифенокси-4-етинілфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (176 мг, 0.647 ммоль) у суміші ДМФА/MeOH (9:1) (2 мл) під Ar у МХ пробірці. PC перемішують при 130 °C впродовж 20 хвил. у мікрохвильовій печі, потім охолоджують до КТ та фільтрують через 0.45 мкм фільтр Ватмана та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 7:3), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. PX-MC A: t_R=0.97 хвил.; [M+H]⁺ = 316.32.

A.2.150.1. 2-(3-Етоксифенокси-4-етинілфеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан

Диметил (1-діазо-2-оксопропіл)фосфонат (10 % розчин у MeCN, 4.67 мл, 2.06 ммоль) додають при КТ до розчину 2-етоксифенокси-4-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензальдегіду (500 мг, 1.72 ммоль) та K₂CO₃ (475 мг, 3.44 ммоль) у MeOH (7 мл), та PC перемішують при 50 °C

впродовж 2 днів. PC концентрують, додають ДХМ та воду. Шари розділяють та водний шар екстрагують за допомогою ДХМ (2х). Об'єднані орг. екстракти промивають сольовим розчином (1х), сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (Hept/ДХМ, від 0 до 25 %), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла (176 мг, 38 %). PX-MC A: $t_R=1.09$ хвил.; $[M+H]^+ = 273.36$.

A.2.151. Метил (E)-3-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-тіофен-2-іл)акрилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.1., виходячи з метил (E)-3-(3-етокситіофен-2-іл)акрилату. PX-MC A: $t_R=1.02$ хвил.; $[M+H]^+ = 339.14$.

A.2.151.1. Метил (E)-3-(3-етокситіофен-2-іл)акрилат

Суспензію 3-етокситіофен-2-карбальдегіду (2.90 г, 18.6 ммоль), метилбромацетату (3.07 мл, 33.4 ммоль) та трифенілфосфіну (7.305 г, 27.8 ммоль) у водн. насиченому NaHCO_3 (100 мл) перемішують при КТ впродовж 5 год. Додають ТГФ (30 мл) та PC перемішують впродовж ночі при КТ. Її потім два рази екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують у вакуумі. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (Hept/EtOAc 9:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-помаранчевого масла (2.9 г, 100 %). PX-MC A: $t_R=0.69$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 198.26$.

A.2.152. 3-(3-Етоксис-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)пропанова кислота

До розчину метил (E)-3-(3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)акрилату [A.2.151.] (250 мг, 0.786 ммоль) у MeOH (15 мл) додають Pd/C 5 %, волог. (50 мг). Потім посудину інертизують N_2 та продувають H_2 . Суміш поміщають у автоклав та перемішують впродовж ночі при КТ під H_2 тиском 4 бар, потім впродовж 1 дн. при 50 °C під H_2 тиском 4 бар. Після фільтрування через фільтр Ватмана, додають 10 % NaOH (1.18 мл, 11.8 ммоль) та PC перемішують впродовж 1 год. при КТ. Її потім обробляють 2 н. HCl до досягнення pH<1 та два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над MgSO_4 та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-жовтого масла (287 мг, 74 %). PX-MC A: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 327.09$.

A.2.153. 3-Етоксис-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-циклобут-3-ен-1,2-діон

3-Етоксис-4-(трибутилстаніл)циклобут-3-ен-1,2-діон (335 мг, 0.807 ммоль) та складний пінаколовий ефір 4-йодфенілборонової кислоти (298 мг, 0.904 ммоль) розчиняють у ДМФА (4 мл) при барботуванні N_2 впродовж 5 хвил. Додають транс-бензил(хлор)біс(трифенілфосфін)паладій(II) (36.7 мг, 0.0484 ммоль) та CuI (15.4 мг, 0.0807 ммоль) та PC перемішують при КТ впродовж 3 год., потім фільтрують через скляний мікрохвильовий фільтр, концентрують у вакуумі та очищують за допомогою ФХ (H:EtOAc, від 100:0 до 80:20), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (127 мг, 48 %). PX-MC A: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 370.07$.

A.2.154. Етил 2-(2-етоксис-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл)-2-оксоацетат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для A.2.3., виходячи з етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)-2-оксоацетату. PX-MC A: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 349.19$.

A.2.154.1. Етил 2-(4-бром-2-етоксифеніл)-2-оксоацетат

До розчину 2-(4-бром-2-гідроксифеніл)-2-оксооцтової кислоти (1.00 г, 3.88 ммоль) та K_2CO_3 (1.605 г) у ДМФА (10 мл) додають йодетан (0.799 мл, 9.69 ммоль) та PC перемішують при 50 °C впродовж 2 дн. Додають K_2CO_3 (1.605 г, 11.6 ммоль) та йодетан (0.799 мл, 9.69 ммоль) та PC перемішують при 60 °C впродовж 20 год. PC фільтрують, промивають ДХМ та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 4:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (0.921 г, 79 %). PX-MC A: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 303.03$.

A.2.155. Метил 3-(3-ізопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-іл)пропаноат

У суху 20 мл мікрохвильову пробірку під аргоном додають метил 3-(3-ізопропокситіофен-2-іл)пропаноат (476 мг, 1.88 ммоль), біс(пінаколато)дибор (389 мг, 1.5 ммоль), димер (1,5-циклооктадієн)(метокси)іридію(II) (62.2 мг, 0.0938 ммоль), та 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипіридил (40.3 мг, 0.15 ммоль) у циклогексані (15 мл) та PC нагрівають при 125 °C впродовж 15 хвил. у мікрохвильовій печі. Суміш промивають 2 н. HCl, фільтрують через 0.45 мкм фільтр Ватмана, промивають ДХМ та концентрують. Очищення за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 1:0 до 4:1) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (518 мг,

78 %). PX-МС А: $t_R=1.10$ хвил.; $[M+H]^+ = 355.22$.

А.2.155.1. Метил 3-(3-ізопропокситіофен-2-іл)пропаноат

До розчину метил (Е)-3-(3-ізопропокситіофен-2-іл)акрилату (870 мг, 3.84 ммоль) у ЕтОН (30 мл) додають Pd/C 10 %, волог. (200 мг). Потім посудину інертизують N_2 та продувають H_2 . Суміш перемішують під H_2 тиском 5 бар. Суміш фільтрують через 0.45 мкм фільтр Ватмана, промивають та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевого масла (2.9 г, 100 %). PX-МС А: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 229.26$.

А.2.155.2. Метил (Е)-3-(3-ізопропокситіофен-2-іл)акрилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.151.1., виходячи з 3-ізопропокситіофен-2-карбальдегіду. PX-МС А: $t_R=1.02$ хвил.; $[M+H]^+ = 339.14$... PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 227.18$.

А.2.156. Етил 3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-пірол-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.155., виходячи з етил 3-етокси-1Н-пірол-2-карбоксилату. PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 310.28$.

А.2.157. Метил 3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.155., виходячи з метил 3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)тіофен-2-карбоксилату. PX-МС А: $t_R=0.73$ хвил.; без іонізації.

А.2.157.1. Метил 3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)тіофен-2-карбоксилат

До розчину метил 3-(2,2,2-трифторацетамідо)тіофен-2-карбоксилату (330 мг, 1.3 ммоль) у ДМФА (5 мл) додають K_2CO_3 (450 мг, 1.95 ммоль) та йодетан (0.159 мл, 1.95 ммоль). PC перемішують впродовж ночі при КТ. Її потім гасять водою та екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар промивають два рази сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$ та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept/EtOAc, від 0 до 15 %), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (510 мг, 100 %). PX-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 323.00$.

В- Одержання прикладів

Загальна методика А: Сполучення Сузуки з $Pd(PPh_3)_4$

Суміш відповідної піримідингалогенідної похідної (II) (0.15 ммоль), відповідної похідної боронової кислоти (III) (0.18 ммоль) та 2М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) у етанолі (3 мл) продувають аргонном, додають тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (0.0075 ммоль), та PC нагрівають при 90 °C впродовж ночі. Альтернативно, реакцію можна виконати у мікрохвильовому апараті, при 120 °C впродовж 15-30 хвил. PC фільтрують через 0.45 мкм скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр, промивають сумішшю ЕтОН/MeCN та ДМФА. Фільтрат очищують або за допомогою препаративної ВЕРХ, або за допомогою ФХ. Альтернативно, її розводять водою, за необхідності, рН доводять до потрібного значення, та екстрагують за допомогою EtOAc (3x). Об'єднані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$) та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

Загальна методика В: Сполучення Сузуки з $Pd(PPh_3)_4$ з наступним гідролізом складного ефіру

Суміш відповідної піримідингалогенідної похідної (II) (0.15 ммоль), відповідної похідної боронової кислоти (III) (0.18 ммоль) та 2М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) у ЕтОН (3 мл) продувають аргонном, додають $Pd(PPh_3)_4$ (0.0075 ммоль), та PC нагрівають при 90 °C впродовж ночі. Альтернативно, реакцію можна виконати у мікрохвильовому апараті, при 120 °C впродовж 15-30 хвил. Додають NaOH (32 % розчин, 0.5 мл), та PC перемішують при КТ впродовж 2 – 20 год. або при 90 °C впродовж 0.5 – 20 год. Її потім фільтрують через 0.45 мкм скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр, промивають ЕтОН та водою. Фільтрат очищують або безпосередньо за допомогою препаративної ВЕРХ, або розводять 1 н. HCl та екстрагують 3x за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$) та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

Загальна методика С: Сполучення Сузуки з $PdCl_2(dppf)$ з наступним гідролізом складного ефіру

Суміш відповідної піримідингалогенідної похідної (II) (0.15 ммоль), відповідної похідної боронової кислоти (III) (0.18 – 0.3 ммоль) та Cs_2CO_3 (0.75 ммоль) у ТГФ (4 мл) та воді (0.5 мл) продувають аргонном, додають комплекс [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) з ДХМ (0.015 ммоль), та PC нагрівають при 80 °C впродовж ночі. Додають NaOH (32 % розчин, 0.5 мл), та PC перемішують при 80 °C впродовж 2 год. Її потім фільтрують через 0.45 мкм скляний

мікроволоконний фільтр, промивають EtOH та водою. Фільтрат очищують або безпосередньо за допомогою препаративної ВЕРХ, або розводять 1 н. HCl та екстрагують 3х за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ або за допомогою ФХ.

- 5 Сполуки Прикладів 1 – 745, перераховані у таблиці 8 нижче, отримують шляхом застосування однієї із згаданих вище методик А, В або С до піримідингалогенідних похідних А.1.1. – А.1.67. у сполученні з комерційно доступними похідними боронової кислоти або з похідними боронової кислоти А.2.1. – А.2.97.

Таблиця 8

Приклади 1 – 745

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1	[6-(4-Амінофеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.73 (C)	376.3
2	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метокситіазол-4-іл)-піримідин-4-іл]-амін	1.07 (C)	414.3
3	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метокситіазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.95 (C)	414.3
4	[6-(4-Амінофеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.67 (C)	392.3
5	3-Хлор-5-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.13 (C)	413.2
6	3-Етил-5-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.11 (C)	407.3
7	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.83 (C)	401.3
8	[6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.56 (C)	399.3
9	[6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.77 (C)	402.4
10	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.83 (C)	400.3
11	[6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.78 (C)	402.4
12	[6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.68 (C)	400.4
13	(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилфеніл)-метанол	0.68 (C)	403.4
14	3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1.25 (C)	465.2
15	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.72 (A)	404.95
16	(2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.82 (C)	423.3
17	(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.76 (C)	407.3
18	3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0.88 (A)	445.0
19	3-Хлор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1.19 (C)	445.3
20	(2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.97 (C)	425.3
21	(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.90 (C)	409.4
22	(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилфеніл)-метанол	0.80 (C)	405.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
23	3-Хлор-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0.81 (A)	443.1
24	[6-(4-Амінометил-3-фторфеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.53 (C)	406.4
25	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	0.79 (C)	404.3
26	4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота	0.93 (C)	415.4
27	(2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.89 (C)	441.3
28	(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.82 (C)	425.3
29	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.04 (C)	439.3
30	(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-метанол	0.81 (C)	421.4
31	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензойна кислота	0.93 (C)	419.4
32	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилфеніл)-метанол	0.73 (C)	421.4
33	2-Етилсульфаніл-4-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.96 (C)	433.3
34	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенол	0.91 (C)	429.3
35	4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота	0.86 (C)	417.3
36	(2-Метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.70 (C)	419.4
37	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонова кислота	0.83 (C)	441.3
38	3-Хлор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1.11 (C)	461.3
39	(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина	0.60 (C)	417.3
40	(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина	0.70 (C)	419.4
41	2-Аміно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.84 (C)	420.3
42	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	0.72 (C)	420.3
43	5-{6-[2-(2-Ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.66 (A)	433.9
44	3-Хлор-5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.31 (C)	481.2
45	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.14 (C)	425.3
46	4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.97 (C)	425.3
47	3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.16 (C)	429.3
48	3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.14 (C)	429.3
49	3-Фтор-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.02 (C)	427.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
50	3-Етоксиг-5-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.03 (C)	423.3
51	5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.99 (C)	423.3
52	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-метил-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.86 (C)	415.4
53	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.91 (C)	415.4
54	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.64 (C)	415.4
55	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-хіноксалін-6-ілпіримідин-4-іл]-амін	0.75 (A)	413.20
56	[6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.67 (C)	433.3
57	[6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.61 (C)	417.3
58	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.76 (C)	417.3
59	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.87 (C)	418.4
60	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метилбензооксазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.80 (C)	414.4
61	5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он	0.72 (C)	416.3
62	[6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.72 (C)	418.4
63	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.78 (C)	416.3
64	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он	0.73 (C)	416.3
65	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.81 (C)	414.3
66	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.77 (C)	434.3
67	[6-(2,3-Дигідро-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.72 (C)	418.4
68	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.78 (C)	416.3
69	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін	0.63 (C)	427.4
70	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(2Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін	0.86 (C)	427.4
71	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(1Н-імідазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін	0.65 (C)	427.4
72	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін	0.64 (C)	427.4
73	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.99 (C)	427.4
74	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідро-2Н-бензо[d]імідазол-2-он	0.64 (C)	433.3
75	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(2Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін	0.74 (C)	425.4
76	[6-[4-(1Н-Імідазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.55 (C)	425.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
77	{6-[4-(1H-Імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.53 (C)	425.4
78	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.85 (C)	425.4
79	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.90 (C)	429.3
80	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.64 (C)	447.3
81	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.59 (C)	431.4
82	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.91 (C)	447.3
83	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.84 (C)	431.4
84	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізотіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.80 (A)	444.10
85	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-4-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.98 (C)	444.3
86	рац-5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-метил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.72 (C)	428.4
87	5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.73 (C)	428.4
88	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он	0.67 (C)	432.4
89	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метилбензооксазол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.87 (C)	432.4
90	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.73 (C)	432.4
91	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он	0.67 (C)	432.3
92	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1H-індол-6-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.82 (C)	434.3
93	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он	0.77 (C)	434.3
94	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-3-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.79 (A)	428.24
95	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.87 (C)	430.4
96	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-метил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.86 (C)	430.4
97	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-оксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.96 (C)	428.4
98	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-4-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.85 (C)	442.3
99	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4H-[1,2,4]тріазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.79 (C)	428.4
100	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4H-[1,2,4]тріазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.67 (C)	426.4
101	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-метанол (*2)	0.70 (C)	413.3
102	4-{6-[2-(4,6-Дифтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	0.81 (A)	479.19
103	3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.20 (C)	439.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
104	3-Етил-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.17 (C)	439.3
105	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.02 (C)	439.3
106	4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензойна кислота (*1)	0.98 (C)	439.3
107	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.05 (C)	441.3
108	5-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.11 (C)	457.3
109	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.84 (C)	421.3
110	3-Етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.06 (C)	437.3
111	5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.15 (C)	461.2
112	3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.07 (C)	445.3
113	3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.06 (C)	445.3
114	3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.13 (C)	461.2
115	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідробензоімідазол-2-он	0.63 (A)	433.08
116	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонова кислота	0.75 (C)	457.3
117	3-Етоксид-5-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	1.01 (C)	453.3
118	2-Етил-4-{6-[2-(4-етил-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.99 (C)	429.4
119	2-Ізобутил-4-{6-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.00 (C)	429.4
120	4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	0.99 (C)	429.4
121	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота	0.97 (C)	437.4
122	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота	0.96 (C)	437.4
123	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота	0.99 (C)	453.3
124	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.88 (C)	435.4
125	4-{6-[2-(7-Фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.00 (C)	433.4
126	2-Бром-5-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.14 (C)	501.2
127	(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.76 (C)	433.4
128	4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.94 (C)	431.4
129	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота	0.91 (C)	435.4
130	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-метанол	0.75 (C)	437.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
131	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота	0.83 (C)	451.3
132	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина	0.64 (C)	435.4
133	(6-Ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.63 (A)	380.21
134	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота	0.90 (C)	438.3
135	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензолсульфонамід	0.90 (C)	454.3
136	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота	0.91 (C)	434.4
137	4-{6-[2-(7-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота	1.00 (C)	450.3
138	4-{6-[2-(2-Ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.88 (C)	428.4
139	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензолсульфонамід	0.76 (C)	452.3
140	4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.05 (C)	443.4
141	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-метилсульфанілбензойна кислота	1.17 (C)	505.2
142	2-Хлор-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилсульфаніл-бензойна кислота	1.19 (C)	521.2
143	4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.11 (C)	467.3
144	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.03 (C)	451.4
145	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.02 (C)	451.4
146	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	1.13 (C)	481.3
147	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.05 (C)	447.4
148	4-{6-[2-(7-Фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.06 (C)	447.4
149	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	1.19 (C)	501.3
150	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилсульфаніл-бензойна кислота	0.78 (A)	501.07
151	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.78 (A)	485.17
152	4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1.05 (C)	469.3
153	4-{6-[2-(5,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1.12 (C)	485.3
154	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.98 (C)	453.3
155	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота	0.98 (C)	485.3
156	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота	0.90 (C)	469.3
157	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1.06 (C)	465.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
158	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.99 (C)	449.4
159	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанол	0.81 (C)	451.4
160	2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.90 (C)	465.3
161	[6-(3-Фтор-4-метансульфонілфеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	1.04 (C)	473.3
162	5-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.82 (A)	473.10
163	4-{6-[2-(7-Ціано-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота	0.92 (C)	441.4
164	[6-(1H-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.67 (C)	401.3
165	4-{6-[2-(2-Ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.00 (C)	440.4
166	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонамід	1.06 (C)	476.3
167	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота	0.96 (C)	452.4
168	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксietил)-бензамід	0.77 (C)	448.4
169	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклопропілбензойна кислота (*1)	0.97 (C)	447.3
170	2-Етиламіно-4-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.87 (C)	446.4
171	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензол-сульфонамід	0.83 (C)	470.3
172	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонамід	0.95 (C)	490.3
173	2-Циклопропіл-4-{6-[2-(4,7-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.96 (C)	449.3
174	2-Циклопропіл-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.98 (C)	445.4
175	2-Циклопропіл-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.84 (C)	443.4
176	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.67 (C)	445.4
177	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.77 (A)	441.28
178	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.74 (A)	441.00
179	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1,2,4)оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.93 (C)	441.4
180	{6-[4-(3-Аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.77 (C)	441.4
181	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-морфолін-4-ілтiazол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.90 (C)	469.4
182	3-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4H-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.74 (A)	445.08
183	6-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-індазол-3-карбонова кислота	0.80 (C)	445.3
184	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.83 (C)	445.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
185	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.97 (C)	445.3
186	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.83 (C)	445.4
187	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.95 (C)	447.3
188	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.58 (C)	443.4
189	{6-[4-(3-Аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.89 (C)	443.4
190	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.91 (C)	443.4
191	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.58 (A)	443.02
192	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.60 (C)	443.4
193	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.79 (C)	443.4
194	3-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.84 (C)	443.3
195	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.05 (C)	458.4
196	рац-3-Етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.78 (C)	442.4
197	2-Етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.79 (C)	442.4
198	5-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-2-карбонова кислота	0.87 (C)	480.3
199	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,3-дигідроіндол-2-он	0.72 (C)	450.3
200	5-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-ізоксазол-3-ол	0.73 (A)	444.08
201	5-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-2-карбонова кислота	0.83 (C)	460.3
202	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-оксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.88 (C)	444.4
203	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метил-2,3-дигідро-ізоіндол-1-он	0.78 (C)	446.4
204	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.79 (C)	446.4
205	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізотіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.79 (A)	460.22
206	2-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.93 (C)	444.4
207	рац-3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.91 (C)	444.4
208	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.73 (C)	444.4
209	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота (*1)	0.90 (C)	434.4
210	4-{6-[2-(7-Хлор-6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.78 (A)	483.08
211	4-{6-[2-(4-Фтор-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота (*1)	0.92 (C)	434.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
212	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота (*1)	0.98 (C)	450.3
213	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота (*1)	0.78 (C)	432.4
214	2-Аміно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.77 (C)	434.3
215	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-метокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.77 (C)	457.3
216	3-Етоксис-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.98 (C)	453.3
217	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	1.06 (C)	467.3
218	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота (*1)	0.97 (C)	437.3
219	2-Етил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.96 (C)	433.4
220	2-Етил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.98 (C)	433.4
221	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфанілбензойна кислота (*1)	1.12 (C)	487.2
222	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.10 (C)	473.3
223	2-Етил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.84 (C)	431.4
224	5-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.83 (A)	471.07
225	5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.19 (C)	471.3
226	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.91 (C)	471.3
227	3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.12 (C)	455.3
228	3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.13 (C)	455.3
229	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.10 (C)	455.3
230	3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.11 (C)	455.3
231	3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.12 (C)	455.3
232	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота (*1)	0.90 (C)	435.3
233	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метилбензойна кислота (*1)	0.85 (C)	435.3
234	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.99 (C)	451.3
235	5-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.07 (C)	459.3
236	5-{6-[2-(6,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.21 (C)	491.3
237	5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.16 (C)	475.3
238	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.22 (C)	491.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
239	5-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.15 (C)	475.3
240	5-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.15 (C)	475.3
241	3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*2)	1.22 (C)	439.3
242	5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етилтіофен-2-карбонова кислота (*2)	1.24 (C)	459.3
243	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота (*1)	0.97 (C)	452.4
244	2-Етиламіно-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.96 (C)	448.4
245	2-Етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.98 (C)	448.4
246	2-Етиламіно-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.99 (C)	448.4
247	2-Етиламіно-4-{6-[2-(7-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.91 (C)	446.4
248	2-Етиламіно-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.85 (C)	446.4
249	5-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.81 (A)	465.86
250	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота (*1)	0.90 (C)	466.3
251	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота (*1)	0.84 (C)	450.4
252	4-{6-[2-(4-Фтор-7-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота (*1)	0.88 (C)	450.4
253	2-Етокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.85 (C)	447.4
254	2-Метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота (*1)	0.74 (C)	447.4
255	2-Етокси-4-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.87 (C)	447.4
256	5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.10 (C)	487.3
257	3-Етокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.03 (C)	471.3
258	3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.03 (C)	471.3
259	3-Етокси-5-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.04 (C)	471.3
260	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксибензойна кислота (*1)	0.83 (C)	451.3
261	3-Етокси-5-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.04 (C)	467.3
262	4-{6-[2-(2,5-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.06 (C)	443.4
263	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	1.10 (C)	467.3
264	2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.04 (C)	467.3
265	2-Етил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.04 (C)	451.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
266	4-{6-[2-(7-Хлор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	1.13 (C)	463.4
267	4-{6-[2-(7-Фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	1.05 (C)	447.4
268	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.10 (C)	463.4
269	5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.27 (C)	479.3
270	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1.09 (C)	485.3
271	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	0.91 (C)	445.4
272	5-{6-[2-(6,7-Дихлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.22 (C)	509.2
273	3-Етокси-5-{6-[2-(5,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.12 (C)	477.3
274	3-Етокси-5-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.83 (A)	477.04
275	3-Етокси-5-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.12 (C)	477.3
276	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-метилбензойна кислота (*1)	0.96 (C)	469.3
277	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота (*1)	0.88 (C)	453.3
278	4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.96 (C)	453.4
279	4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.13 (C)	485.3
280	4-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.05 (C)	469.3
281	4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.04 (C)	469.3
282	2-Етокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.98 (C)	449.4
283	2-Етил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.90 (C)	449.4
284	4-{6-[2-(7-Хлор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.07 (C)	465.4
285	2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.00 (C)	449.4
286	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-метилбензойна кислота (*1)	0.87 (C)	449.4
287	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2,6-диметилбензойна кислота (*1)	0.86 (C)	465.4
288	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота (*1)	0.97 (C)	465.4
289	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,6-диметилбензойна кислота (*1)	0.80 (C)	449.4
290	2-Етил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.90 (C)	449.4
291	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.99 (C)	489.3
292	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.09 (C)	505.2

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
293	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.99 (C)	489.3
294	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.14 (C)	473.3
295	4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота	0.95 (C)	479.3
296	2-Циклопропіл-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.90 (C)	461.4
297	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-трифторметил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.76 (A)	469.27
298	{6-[4-(2-Аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.82 (C)	473.4
299	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.89 (C)	463.3
300	{6-[3-Фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.96 (C)	459.4
301	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.06 (C)	459.4
302	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.07 (C)	459.4
303	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.00 (C)	459.4
304	{6-[4-(3-Аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.82 (C)	459.4
305	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.09 (C)	461.4
306	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.11 (C)	461.4
307	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.63 (C)	461.4
308	[6-(3-Фтор-4-піразол-1-ілметилфеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.93 (C)	457.4
309	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.74 (A)	457.06
310	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилпіразол-1-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.95 (C)	457.4
311	{6-[4-(2-Аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.71 (C)	471.4
312	3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.72 (A)	461.04
313	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.90 (C)	461.4
314	рац-5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.85 (C)	456.4
315	5-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.86 (C)	456.4
316	{6-[4-(1,1-Діоксо-1І6-ізотіазолідин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.84 (C)	480.4
317	1-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-піролідин-2-он	0.79 (C)	460.4
318	1-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-піролідин-2-он	0.79 (C)	460.4
319	рац-3-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.84 (C)	460.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
320	2-Етил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.85 (C)	460.4
321	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.97 (C)	474.4
322	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.98 (C)	458.4
323	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-7-карбонова кислота	0.77 (C)	460.4
324	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-1,3,4)тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.74 (A)	474.20
325	[6-(2,3-Дигідробензофуран-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.80 (C)	419.4
326	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.91 (C)	465.4
327	4-{6-[2-(4-Етил-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.11 (C)	457.4
328	2-Ізобутил-4-{6-[2-(2,4,7-триметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.12 (C)	457.4
329	4-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(3-метилбутил)-бензойна кислота	1.13 (C)	457.4
330	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-метилсульфаніл-бензойна кислота	1.15 (C)	503.3
331	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилсульфаніл-бензойна кислота	1.17 (C)	519.3
332	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.09 (C)	465.4
333	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.09 (C)	465.4
334	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойна кислота	1.20 (C)	495.3
335	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота	1.23 (C)	497.3
336	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	1.11 (C)	461.4
337	рац-2-втор-Бутил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.08 (C)	461.4
338	4-{6-[2-(4-Етил-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.11 (C)	461.4
339	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилсульфаніл-бензойна кислота	1.17 (C)	523.2
340	4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота	1.17 (C)	485.3
341	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	1.16 (C)	499.3
342	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота	1.20 (C)	501.3
343	2-Ізобутил-4-{6-[2-(6-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.98 (C)	459.4
344	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1.09 (C)	483.3
345	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-етилбензойна кислота	1.05 (C)	499.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
346	2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.97 (C)	483.4
347	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота	0.92 (C)	463.4
348	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	0.97 (C)	463.4
349	4-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-дифторметоксибензойна кислота	0.78 (A)	487.03
350	4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1.09 (C)	487.3
351	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	1.14 (C)	503.3
352	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.54 (C)	413.3
353	2-Хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.04 (C)	482.4
354	2-Циклопропіл-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.96 (C)	445.4
355	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл]-амін (*2)	0.72 (A)	412.11
356	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіламінобензойна кислота	1.05 (C)	462.4
357	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл]-амін (*2)	0.68 (A)	412.06
358	[6-(3-Етоксид-4-метиламінометилфеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.62 (C)	464.4
359	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонамід	0.98 (C)	492.3
360	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2,N-диметилбензол-сульфонамід	0.93 (C)	484.4
361	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксиетил)-бензамід	0.71 (C)	464.4
362	2-Хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.89 (C)	480.3
363	{6-[4-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.66 (A)	428.14
364	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.95 (C)	483.4
365	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксид-6-метил-бензойна кислота	0.91 (C)	495.4
366	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метилбензойна кислота	0.85 (C)	479.4
367	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(3-метилбутил)-бензойна кислота	1.17 (C)	479.4
368	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилсульфанілбензойна кислота	1.26 (C)	509.3
369	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(3-метилбутил)-бензойна кислота	1.18 (C)	475.4
370	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилсульфанілбензойна кислота	1.32 (C)	529.3
371	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфаніл-бензойна кислота	1.22 (C)	513.3
372	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота	1.05 (C)	497.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
373	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.01 (C)	481.4
374	1-Етил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-сечовина	0.84 (C)	477.4
375	1-Етил-3-(2-метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовина	0.74 (C)	475.4
376	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-(6-хіноксалін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)	0.70 (A)	429.25
377	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензолсульфонамід	0.89 (C)	500.4
378	1-(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-циклопропан-карбонова кислота (*1)	1.01 (C)	463.4
379	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметилбензолсульфонамід	1.10 (C)	508.3
380	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметилбензолсульфонамід	0.98 (C)	506.3
381	2-Хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.95 (C)	498.4
382	2-Циклопропіл-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.89 (C)	461.4
383	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-(6-ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)	0.64 (A)	428.17
384	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-(6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)	0.68 (A)	428.20
385	{6-[4-(1-Аміноциклопропіл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.56 (C)	432.4
386	1-(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-циклопропан-карбонова кислота (*1)	0.88 (C)	461.4
387	{6-[4-(5-Метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.69 (A)	442.17
388	6-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-1Н-індазол-3-карбонова кислота (*1)	0.80 (C)	477.3
389	6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індазол-3-карбонова кислота (*1)	0.74 (C)	461.3
390	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	1.08 (C)	473.3
391	5-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.79 (A)	481.81
392	2-Етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.08 (C)	466.4
393	4-{6-[2-(4-Ціано-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	0.95 (C)	458.4
394	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-нітробензойна кислота (*1)	0.98 (C)	466.3
395	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.73 (A)	460.08
396	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота (*1)	0.97 (C)	480.4
397	2-Етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.91 (C)	464.4
398	2-Етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.93 (C)	464.4
399	2-Етиламіно-4-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.94 (C)	464.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
400	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота (*1)	0.93 (C)	461.4
401	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-метоксибензойна кислота (*1)	0.90 (C)	485.3
402	4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.97 (C)	481.3
403	2-Етокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.91 (C)	465.4
404	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-метил-бензойна кислота (*1)	0.86 (C)	481.3
405	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.99 (C)	481.3
406	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-метил-бензойна кислота (*1)	0.80 (C)	465.4
407	2-Етокси-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.88 (C)	465.4
408	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.08 (C)	489.3
409	5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.10 (C)	505.3
410	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойна кислота (*1)	1.19 (C)	495.3
411	4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.07 (C)	465.4
412	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.11 (C)	481.4
413	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.14 (C)	481.4
414	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.15 (C)	481.4
415	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.09 (C)	465.4
416	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.11 (C)	465.4
417	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.13 (C)	465.4
418	4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.23 (C)	497.3
419	4-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.16 (C)	481.4
420	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.31 (C)	497.3
421	4-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	0.80 (A)	477.17
422	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.09 (C)	461.4
423	5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.24 (C)	493.3
424	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойна кислота (*1)	1.24 (C)	515.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
425	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.17 (C)	485.3
426	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.19 (C)	501.3
427	2-Хлор-4-{6-[2-(5-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.20 (C)	501.3
428	2-Ізобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.97 (C)	459.4
429	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етил-6-фторбензойна кислота (*1)	1.03 (C)	483.4
430	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.75 (A)	466.90
431	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.03 (C)	467.4
432	2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.03 (C)	483.3
433	2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.05 (C)	483.3
434	2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.07 (C)	483.3
435	2-Етокс-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.03 (C)	467.4
436	2-Етокс-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.04 (C)	467.4
437	2-Етил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.95 (C)	467.4
438	2-Хлор-6-етил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.96 (C)	483.3
439	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота (*1)	1.05 (C)	463.4
440	2-Етокс-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.83 (C)	463.4
441	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота (*1)	1.07 (C)	463.4
442	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	1.04 (C)	479.4
443	4-{6-[2-(7-Фтор-5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота (*1)	0.97 (C)	463.4
444	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	0.98 (C)	479.4
445	2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	0.96 (C)	463.4
446	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.21 (C)	495.3
447	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.19 (C)	495.3
448	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1.03 (C)	501.3
449	2-Етокс-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.02 (C)	471.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
450	2-Хлор-4-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-етоксибензойна кислота (*1)	1.11 (C)	503.3
451	4-{6-[2-(4-Ціано-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота (*1)	0.89 (C)	459.4
452	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-циклобутилсульфанілбензойна кислота	1.24 (C)	507.3
453	2-Циклобутилсульфаніл-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.30 (C)	527.3
454	4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота	0.96 (C)	495.3
455	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	1.02 (C)	477.4
456	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота	0.77 (C)	471.4
457	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-фтор-4-піразол-1-ілметилфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.99 (C)	475.4
458	{6-[4-(2-Аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.76 (C)	489.3
459	{6-[4-(3,5-Диметилпіразол-1-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.99 (C)	471.4
460	4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойна кислота	0.95 (C)	494.3
461	рац-3-Ізобутил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.92 (C)	470.5
462	2-Ізобутил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.93 (C)	470.4
463	[6-(4-Циклопропіламінометил-3-етоксифеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.62 (C)	472.4
464	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-піролідин-1-ілбензойна кислота	0.89 (C)	474.4
465	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.91 (C)	474.4
466	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.92 (C)	474.4
467	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	1.07 (C)	472.4
468	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізобутил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	1.05 (C)	472.4
469	{6-[4-(1,1-Діоксо-1H-ізотіазолідин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.78 (C)	496.4
470	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1-метил-1H-індол-7-карбонова кислота	0.77 (C)	474.4
471	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.71 (A)	490.18
472	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.76 (A)	491.07
473	[6-(4-Циклопропіламінометил-3-етоксифеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.66 (C)	490.5
474	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізобутил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.97 (C)	488.4
475	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутил-2,3-дигідроізоіндол-1-он	0.99 (C)	488.4
476	4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота	0.85 (C)	504.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
477	5-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-метилізоксазол-4-карбонова кислота	1.03 (C)	486.4
478	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-піролідин-1-ілбензойна кислота	0.81 (C)	490.4
479	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метансульфоніламінобензойна кислота (*1)	0.99 (C)	498.3
480	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.73 (A)	476.07
481	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	0.79 (A)	472.09
482	4-{6-[2-(7-Ціано-4-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.09 (C)	472.4
483	2-Етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.99 (C)	482.4
484	2-Бутокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.01 (C)	475.4
485	2-Ізобутокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.00 (C)	475.4
486	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.03 (C)	499.3
487	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	0.97 (C)	483.4
488	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-етоксибензойна кислота (*1)	1.04 (C)	515.3
489	2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.97 (C)	499.3
490	2-Етоксис-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.94 (C)	483.4
491	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)	1.01 (C)	499.3
492	2-Етоксис-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.78 (C)	479.4
493	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксисбензойна кислота (*1)	0.98 (C)	479.4
494	2-Етоксис-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.78 (C)	479.4
495	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксисбензойна кислота (*1)	1.06 (C)	495.4
496	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксисбензойна кислота (*1)	0.99 (C)	479.4
497	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксисбензойна кислота (*1)	0.98 (C)	495.4
498	2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксисбензойна кислота (*1)	0.96 (C)	479.4
499	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота (*1)	1.03 (C)	487.3
500	4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1.21 (C)	517.3
501	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	0.80 (A)	479.12
502	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.14 (C)	479.4
503	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	0.93 (C)	475.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
504	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1.22 (C)	513.3
505	2-Ізобутил-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.81 (A)	483.02
506	2-Ізобутил-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.13 (C)	483.4
507	2-Ізобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.04 (C)	473.5
508	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксибензойна кислота (*1)	1.18 (C)	489.3
509	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-метил-сульфанілбензойна кислота (*1)	1.08 (C)	519.3
510	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-дифторметокси-бензойна кислота (*1)	0.77 (A)	489.11
511	4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.09 (C)	497.4
512	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.11 (C)	497.4
513	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.13 (C)	513.3
514	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.05 (C)	497.4
515	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	0.76 (A)	480.93
516	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.03 (C)	481.4
517	2-Хлор-4-{6-[2-(5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.02 (C)	497.4
518	2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.11 (C)	513.3
519	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.04 (C)	497.4
520	2-Фтор-4-{6-[2-(5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.00 (C)	481.4
521	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.02 (C)	481.4
522	2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	0.80 (A)	512.99
523	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.11 (C)	497.4
524	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.09 (C)	481.4
525	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.24 (C)	513.3
526	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойна кислота (*1)	1.12 (C)	477.4
527	2-Бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.13 (C)	477.4
528	2-трет-Бутил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.94 (C)	477.4
529	4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.08 (C)	493.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
530	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.02 (C)	477.4
531	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-пропілбензойна кислота (*1)	0.98 (C)	477.4
532	2-Етоксид-6-етил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.97 (C)	477.4
533	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.15 (C)	477.4
534	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксидбензойна кислота (*1)	1.14 (C)	477.4
535	2-трет-Бутил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.95 (C)	475.4
536	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.1 (C)	493.4
537	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.02 (C)	477.4
538	4-{6-[2-(5-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.00 (C)	477.4
539	4-{6-[2-(4-Фтор-7-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.06 (C)	477.4
540	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.15 (C)	509.3
541	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота (*1)	1.16 (C)	509.3
542	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфаніл-бензойна кислота (*1)	1.1 (C)	515.3
543	2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2-метил-4-трифторметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	1.08 (C)	503.4
544	4-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота (*1)	0.91 (C)	488.3
545	2-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота (*1)	0.96 (C)	488.3
546	2-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота (*1)	0.97 (C)	488.3
547	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.64 (C)	441.4
548	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.63 (C)	441.4
549	N-(2-Диметиламіноетил)-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	0.56 (C)	491.4
550	4-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота (*1)	1.05 (C)	524.3
551	2-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота (*1)	1.10 (C)	524.3
552	{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.77 (C)	443.4
553	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1,3,4)оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.75 (A)	443.17
554	1-(4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-3-етилсечовина	0.83 (C)	509.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
555	1-Етил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-сечовина	0.78 (C)	493.4
556	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.75 (A)	443.25
557	2-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота (*1)	0.83 (C)	486.3
558	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-3-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.76 (A)	444.09
559	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота	1.06 (C)	500.3
560	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота	1.07 (C)	502.4
561	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.74 (A)	438.31
562	(6-{3-Етоксид-4-[(2-метоксиетиламіно)-метил]-феніл}-піримідин-4-іл)-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.71 (C)	492.5
563	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-метил-2-трифторметилбензол-сульфонамід	1.19 (C)	522.3
564	1-(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-циклопропан-карбонова кислота (*1)	0.94 (C)	479.4
565	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(2-метилоксазол-4-іл)-С)феніл]-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.77 (A)	442.16
566	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(2-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.92 (C)	456.4
567	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметилбензол-сульфонамід	1.03 (C)	524.3
568	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойна кислота	0.94 (C)	500.4
569	{6-[4-(5-Аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.71 (A)	460.24
570	4-{6-[2-(7-Фтор-2-метил-4-трифторметоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	1.15 (C)	517.4
571	рац-1-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-2,2,2-трифторетанол	1.02 (C)	519.4
572	{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.71 (C)	459.4
573	{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.71 (C)	459.4
574	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.71 (A)	459.14
575	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.66 (C)	459.4
576	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-[4-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.68 (C)	459.4
577	{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.81 (C)	461.4
578	4-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонова кислота (*1)	0.85 (C)	504.3
579	2-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота (*1)	0.89 (C)	504.3
580	2-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонова кислота (*1)	0.89 (C)	504.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
581	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.58 (C)	457.4
582	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.59 (C)	457.4
583	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.72 (A)	457.11
584	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-3H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.59 (C)	457.4
585	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метилоксазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.75 (A)	458.16
586	{6-[3-Етоксид-4-(ізобутиламінометил)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.73 (C)	506.5
587	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетил-аміно)-бензойна кислота	0.99 (C)	518.4
588	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетил-аміно)-бензойна кислота	1.00 (C)	518.4
589	(6-[3-Етоксид-4-[(2-метоксиетиламіно)-метил]-феніл]-піримідин-4-іл)-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.66 (C)	508.4
590	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.71 (A)	454.10
591	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-метил-2-трифтор-метилбензолсульфонамід	1.12 (C)	538.3
592	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-1,3,4)тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.74 (A)	474.25
593	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-1H-піразол-4-карбонова кислота (*1)	0.71 (C)	487.4
594	5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-2H-піразол-3-карбонова кислота (*1)	0.77 (C)	487.4
595	2-Циклопентилокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.78 (A)	505.1
596	5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-метилізоксазол-4-карбонова кислота	0.74 (A)	501.88
597	[6-(4-Циклобутиламінометил-3-етоксифеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.70 (C)	504.4
598	2-Диформетокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	0.92 (C)	469.4
599	2-Хлор-6-етокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	0.90 (C)	481.3
600	2-Диформетокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	1.05 (C)	471.3
601	2-Диформетокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	1.06 (C)	471.3
602	2-Етансульфоніламіно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.76 (A)	512.2
603	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	0.78 (A)	488.18
604	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-бензойна кислота (*1)	1.09 (C)	505.3
605	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-бензойна кислота (*1)	1.17 (C)	521.3
606	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-бензойна кислота (*1)	1.1 (C)	505.3
607	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.04 (C)	513.3

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
608	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.01 (C)	497.4
609	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.05 (C)	513.4
610	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.02 (C)	497.4
611	2-Бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.06 (C)	493.4
612	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксибензойна кислота (*1)	1.05 (C)	493.4
613	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.14 (C)	509.4
614	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксибензойна кислота (*1)	1.13 (C)	509.4
615	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.07 (C)	493.4
616	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксибензойна кислота (*1)	1.06 (C)	493.4
617	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-6-етилбензойна кислота (*1)	0.96 (C)	509.4
618	2-Етокси-6-етил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.90 (C)	493.4
619	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метокси-6-пропілбензойна кислота (*1)	0.91 (C)	493.4
620	2-Хлор-6-пропокси-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	0.81 (A)	519.05
621	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.08 (C)	495.4
622	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)	1.12 (C)	511.4
623	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-2-ізобутил-бензойна кислота (*1)	0.88 (C)	491.5
624	2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	1.03 (C)	491.4
625	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-2-ізобутил-бензойна кислота (*1)	0.88 (C)	491.4
626	3-Етокси-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-трифторметилпіримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.99 (A)	523.16
627	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.14 (C)	499.4
628	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.16 (C)	515.4
629	2-Хлор-4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	0.80 (A)	515.06
630	2-Диформетокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	0.98 (C)	487.4
631	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-диформетокси-бензойна кислота (*2)	1.06 (C)	503.3
632	2-Диформетокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*2)	0.98 (C)	487.3
633	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-6-пропіл-бензойна кислота (*1)	1.02 (C)	523.4
634	2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойна кислота (*1)	0.96 (C)	507.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
635	3-Етоксис-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-трифторметилпіримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.98 (A)	539.03
636	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметокси-бензойна кислота (*1)	1.15 (C)	523.3
637	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропокси-бензойна кислота (*1)	1.08 (C)	515.4
638	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота (*1)	1.10 (C)	531.4
639	{6-[4-(2-Амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*2)	0.76 (C)	477.4
640	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-(2-трифторметил-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.72 (A)	484.82
641	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метил-3Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.64 (C)	475.4
642	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.63 (C)	475.4
643	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.9 (C)	500.4
644	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетил-аміно)-бензойна кислота	1.04 (C)	536.4
645	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*2)	0.72 (A)	490.26
646	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.83 (C)	516.4
647	3-[5-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-метилоксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.91 (C)	514.4
648	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-метилоксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.92 (C)	514.4
649	2-(4-Фторфенокси)-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)	1.01 (C)	513.4
650	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(4-фторфенокси)-бензойна кислота (*1)	1.14 (C)	515.4
651	3-[5-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-метилоксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.85 (C)	530.4
652	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-метилоксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.86 (C)	530.4
653	3-[5-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-метилоксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.96 (C)	532.4
654	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(4-фторфенокси)-бензойна кислота (*1)	1.07 (C)	531.4
655	3-[5-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4-метил-оксазол-2-іл]-пропіонова кислота (*1)	0.90 (C)	548.4
656	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*1)	0.77 (A)	525.16

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
657	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*1)	0.79 (A)	509.12
658	{6-[3-Етоксид-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*1)	0.74 (A)	507.07
659	[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]діоксол-4,5-е]індол-6-іл)-етил]-{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.96 (C)	518.4
660	{6-[3-Етоксид-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін (*1)	0.76 (A)	491.14
661	{6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*1)	0.92 (C)	489.4
662	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін (*1)	0.99 (C)	505.4
663	{6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін (*1)	1.00 (C)	473.4
664	{6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*1)	0.87 (C)	471.4
665	{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.91 (C)	488.4
666	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.97 (C)	504.4
667	{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.86 (C)	470.4
668	{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.98 (C)	472.4
669	{6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін (*1)	0.90 (C)	441.4
670	[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.81 (C)	457.4
671	{6-[3-Етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.89 (C)	440.4
672	3-Бутокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.85 (A)	499.14
673	3-Бутокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.85 (A)	499.15
674	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.81 (A)	485.09
675	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.80 (A)	485.16
676	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.81 (A)	485.0
677	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропокситіофен-2-карбонова кислота (*1)	0.82 (A)	485.0
678	3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.73 (A)	479.11
679	3-(4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.73 (A)	477.10
680	3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.75 (A)	463.11
681	3-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.77 (A)	480.97
682	3-(4-{6-[2-(4,5,7-Трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-он	0.74 (A)	466.90
683	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.87 (C)	475.4

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
684	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл]-амін	0.93 (C)	491.3
685	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.70 (A)	429.28
686	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.74 (A)	416.20
687	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.72 (A)	432.18
688	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.71 (A)	432.17
689	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.74 (A)	449.79
690	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойна кислота (*1)	0.79 (A)	527.0
691	2-Хлор-6-ізобутоксibenзойна кислота (*1)	0.76 (A)	509.0
692	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойна кислота (*1)	0.79 (A)	527.0
693	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойна кислота (*1)	0.81 (A)	511.0
694	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойна кислота (*1)	0.84 (A)	529.0
695	[6-(1Н-Індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.72 (A)	368.20
696	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.78 (A)	417.98
697	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.76 (A)	400.28
698	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.77 (A)	400.25
699	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.73 (A)	416.24
700	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.73 (A)	416.19
701	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.75 (A)	434.03
702	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.82 (A)	432.26
703	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.80 (A)	414.27
704	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.80 (A)	414.29
705	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.77 (A)	430.27
706	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.76 (A)	430.25
707	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-амін	0.80 (A)	448.24
708	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил	0.76 (A)	428.18
709	3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил	0.74 (A)	444.16
710	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил	0.73 (A)	444.18

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
711	3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-3-оксопропіонітрил	0.76 (A)	462.15
712	[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.76 (A)	410.25
713	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.80 (A)	442.16
714	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.81 (A)	442.19
715	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.78 (A)	458.16
716	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.78 (A)	458.18
717	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(3-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.80 (A)	476.10
718	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойна кислота	0.81 (A)	497.14
719	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.82 (A)	460.14
720	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота (*1)	0.75 (A)	535.0
721	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-бензойна кислота (*1)	0.77 (A)	553.0
722	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-бензойна кислота (*1)	0.82 (A)	571.0
723	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота (*1)	0.79 (A)	537.0
724	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота (*1)	0.82 (A)	555.0
725	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-бензойна кислота (*1)	0.78 (A)	553.0
726	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.75 (A)	443.0
727	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.72 (A)	454.0
728	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)]	0.66 (A)	428.0
729	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(3-піразол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.79 (A)	428.0
730	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піридин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін (*2)	0.73 (A)	438.0
731	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(ізохінолін-7-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)]	0.67 (A)	412.0
732	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(хінолін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)]	0.71 (A)	412.0
733	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(хіноксалін-6-ілпіримідин-4-іл)-амін (*2)]	0.74 (A)	413.30
734	[2-(6-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.80 (A)	442.22
735	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.81 (A)	442.19

Таблиця 8 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
736	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.78 (A)	458.20
737	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.78 (A)	458.11
738	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.80 (A)	476.13
739	[6-(3Н-Бензотриазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.68 (A)	402.05
740	[6-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.77 (A)	419.17
741	[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.73 (A)	428.18
742	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.79 (A)	446.08
743	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.74 (A)	444.17
744	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.73 (A)	444.09
745	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-ізоксазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.77 (A)	462.06

Приклад 746: {6-[3-Метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін

5 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.84., використовуючи 2-метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензонітрил. РХ-МС А: t_R=0.69 хвил.; [M+H]⁺ = 426.97.

а) 2-Метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензонітрил

10 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи структурний елемент А.1.1. та 4-ціано-3-метоксифенілборонову кислоту. РХ-МС А: t_R=0.97 хвил.; [M+H]⁺ = 383.99.

Приклад 747: [2-(4,7-Дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін

15 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.84., використовуючи 4-(6-((2-(4,7-дифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксибензонітрил. РХ-МС А: t_R=0.73 хвил.; [M+H]⁺ = 463.21.

а) 4-(6-((2-(4,7-Дифтор-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксибензонітрил

20 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи структурний елемент А.1.10. та 4-ціано-3-метоксифенілборонову кислоту. РХ-МС А: t_R=0.81 хвил.; [M+H]⁺ = 420.03.

Приклад 748: [2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін

25 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з методикою, описаною для А.2.84., використовуючи 4-(6-((2-(7-фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксибензонітрил. РХ-МС А: t_R=0.74 хвил.; [M+H]⁺ = 459.12.

а) 4-(6-((2-(7-Фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-метоксибензонітрил

30 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи структурний елемент А.1.8. та 4-ціано-3-метоксифенілборонову кислоту. РХ-МС А: t_R=0.82 хвил.; [M+H]⁺ = 416.04.

Приклад 749: [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(6-метоксипіримідин-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін

35 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)піримідин-4-амін та 4-хлор-6-

метоксипіримідин. РХ-МС Е: $t_R=1.10$ хвил.; $[M+H]^+ = 484.88$.

а) N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи структурний елемент А.1.23. та складний пінаколовий ефір 1,4-фенілендиборонової кислоти. РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 503.22$.

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 749, шляхом сполучення N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)піримідин-4-аміну та вибраного комерційно доступного гетероарилброміду, синтезують наступні приклади:

Таблиця 9

Приклади 750 – 763

Прикл.	Сполука	t_R [хвил.] (РХ-МС)	Дані МС m/z $[M+H]^+$
750	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	1.02 (Е)	454.89
751	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	1.10 (Е)	459.85
752	{6-[4-(1,5-Диметил-1H-імідазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.69 (Е)	470.91
753	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-2H-[1,2,4]тріазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.75 (Е)	457.93
754	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метоксипіримідин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.91 (Е)	484.89
755	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піримідин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін	0.83 (Е)	454.9
756	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(6-метоксипіридазин-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.85 (Е)	484.87
757	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метоксипіримідин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.89 (Е)	484.88
758	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-метилтіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.91 (Е)	473.88
759	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(4-фторпіридин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.89 (Е)	471.86
760	{6-[4-(4,5-Диметилтіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.96 (Е)	487.88
761	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(6-метоксипіразин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.89 (Е)	484.88
762	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-фторпіримідин-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін	0.89 (Е)	472.87
763	6-(4-(6-((2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)-N, N-диметил-піримідин-4-амін	0.75 (Е)	497.95

Приклад 764: [2-(2-Метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-тіазол-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи N-(2-(2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)піримідин-4-амін. РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 412.15$.

а) N-(2-(2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл)піримідин-4-амін

Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності із загальною методикою А, описаною вище, використовуючи структурний елемент А.1.1. та складний пінаколовий ефір 1,4-фенілендиборонової кислоти. РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 455.36$.

Приклад 765: 2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-метоксибензамід

До розчину 2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти (Приклад 326) (50 мг, 0.108 ммоль) у ДХМ (2 мл) додають гідрохлорид О-

метилгідроксиламіну (13.5 мг, 0.161 ммоль) та DIPEA (0.0553 мл, 0.323 ммоль), та суміш охолоджують до 0 °С. Додають пропілфосфоновий ангідрид (50 % розчин у ДХМ, 0.0705 мл, 0.118 ммоль) та розчину дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж ночі. Суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (large X Bridge prep C 18, основна), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 493.92$.

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 765, шляхом сполучення 2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти (Приклад 326) або 2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти (Приклад 158) та вибраних комерційно доступних гідрохлоридів алкілгідроксиламінів, синтезують наступні приклади:

Таблиця 10

Приклади 766 – 771

Прикл.	Сполука	t_R [хвил.] (РХ-МС)	Дані МС m/z $[M+H]^+$
766	N-Бензилокси-2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	0.81 (A)	571.03
767	2,N-Диетокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	0.95 (C)	508.4
768	N-Бензилокси-2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензамід	1.18 (C)	554.5
769	2-Етокс-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксиетокси)-бензамід	0.83 (C)	522.4
770	2-Етокс-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-ізопропоксибензамід	1.00 (C)	522.4
771	2-Етокс-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-N-(2-гідроксиетокси)-бензамід	0.69 (A)	508.97

Приклад 772: 6-{6-[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-он
Розчин метил 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензоату (100 мг, 0.247 ммоль) у гідразингідраті (1.15 мл, 23.7 ммоль) нагрівають із зворотним холодильником впродовж 5 год., потім охолоджують до КТ, та концентрують. Сирий продукт очищують за допомогою преп. РХМС у основних умовах, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку (76 мг, 80 %). РХ-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 385.14$.

а) Метил 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензоат
До розчину 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензойної кислоти (300 мг, 0.768 ммоль) у ДМФА (7.6 мл) додають K_2CO_3 (191 мг, 1.38 ммоль) та йодметан (218 мг, 1.54 ммоль), та РС перемішують при КТ впродовж 30 хвилин. До РС додають воду та екстрагують за допомогою Et_2O (3х). Органічні шари змішують та промивають водою (2х), потім сушать над $MgSO_4$ та концентрують досуха. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (50:1), отримуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини (0.295 г, 95 %). РХ-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 405.15$.

б) 2-Фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-бензойна кислота
Слідуючи загальній методиці А з використанням А.1.1. та 3-фтор-4-метоксикарбонілфенілборонової кислоти, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+H]^+ = 391.16$.

Приклад 773: 6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-он

Слідуючи тому ж методу, що і описаний для Прикладу 772, використовуючи метил 2-фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; $[M+H]^+ = 433.01$.

а) Метил 2-фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)бензоат

Слідуючи тому ж методу, що і описаний для Прикладу 772 а), використовуючи 2-фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензойну кислоту,

зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 453.05$.

б) 2-Фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)бензойна кислота

5 Слідуючи загальній методиці А з використанням А.1.25. та 3-фтор-4-метоксикарбонілфенілборонової кислоти, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 439.03$.

Приклад 774: 6-(6-[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-бензо[d]ізоксазол-3-он

10 До розчину N-гідроксиацетаміду (83.1 мг, 1.11 ммоль) у ДМФА (1.3 мл) додають трет-бутилат калію (124 мг, 1.11 ммоль) та РС перемішують впродовж 30 хвилин та потім додають метил 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)бензоат (Приклад 760 а) (179 мг, 0.443 ммоль) у ДМФА (0.5 мл). РС перемішують при 100°C впродовж ночі. РС охолоджують та розподіляють між EtOAc (10 мл) та 1 н. розчином NaOH (10 мл). Водн. шар промивають EtOAc, потім підкислюють 2 н. розчином HCl (10 мл). Цільовий продукт збирають з водн. шару шляхом фільтрування у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (109 мг, 64 %). РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+H]^+ = 386.03$.

15 Приклад 775: 4-(6-[2-(2,7-Дихлор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-2-етоксибензойна кислота (*1)

20 До суспензії етил 4-(6-((2-(2,7-дихлор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоату (80 мг, 0.151 ммоль) у суміші EtOH/H₂O (2:1, 1.2 мл) додають моногідрат LiOH (31.7 мг, 0.756 ммоль), та суміш перемішують при 80 °C впродовж 1 год. 30 хвил., потім охолоджують до КТ, фільтрують через 0.45 мкм та 0.22 мкм фільтри та очищують за допомогою преп. ВЕРХ у основних умовах, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді рожевого порошку (40 мг, 30 %). РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; $[M+H]^+ = 500.86$.

25 а) Етил 4-(6-((2-(2,7-дихлор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

Етил 4-(6-((2-(7-хлор-4-метокси-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат (157 мг, 0.307 ммоль) розчиняють у POCl₃ (1 мл) та перемішують при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 1 год. РС охолоджують до 0 °C та обережно гасять 32 % NaOH до досягнення основного рН, потім обережно додають додаткову воду. Водний шар екстрагують за допомогою ДХМ (х 3). Органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують. Додають MeOH та розчинник видаляють при зниженому тиску, отримуючи сиру зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини, кількісно. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 528.79$.

35 б) Етил 4-(6-((2-(7-хлор-4-метокси-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

Слідуючи загальній методиці А, сполучають 7-хлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-4-метоксиіндолін-2-он та етил 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 511.05$.

40 в) 7-Хлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-4-метоксиіндолін-2-он

Слідуючи методиці, описаній для А.1.1., з використанням 1-(2-аміноетил)-7-хлор-4-метоксиіндолін-2-ону, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 352.97$.

45 д) 1-(2-Аміноетил)-7-хлор-4-метоксиіндолін-2-он

До суспензії 7-хлор-1-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-4-метоксиіндолін-2,3-діону (2.694 г, 7 ммоль) у етанолі (60 мл) додають моногідрат гідазину (4.08 мл, 84 ммоль). РС перемішують при 110 °C у запаяній трубці впродовж ночі, потім охолоджують до КТ та розподіляють між ДХМ та 1М NaOH. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують у вакуумі, отримуючи сирий продукт. Його розтирають у Et₂O та відфільтровують. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини (1.156 г, 69 %). РХ-МС А: $t_R=0.52$ хвил.; $[M+H]^+ = 241.09$.

е) 7-Хлор-1-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-4-метоксиіндолін-2,3-діон

55 До суспензії NaN (926 мг, 23.2 ммоль) у ДМФА (39 мл) при 0 °C додають 7-хлор-4-метоксиіндолін-2,3-діон (2.45 г, 11.6 ммоль) у ДМФА (15 мл). РС дають нагрітися до КТ та перемішують впродовж 30 хвилин. Потім суміш нагрівають до 60 °C та до неї краплями додають N-(2-брометил)фталімід (4.65 г, 17.4 ммоль) у ДМФА (20 мл). РС потім перемішують при 60 °C впродовж ночі. Її охолоджують до 0 °C, гасять водою, осад відфільтровують, промивають Et₂O, та сушать, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2.70 г, 61 %). РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 385.03$.

f) 7-Хлор-4-метоксиіндолін-2,3-діон

У колбу завантажують концентровану H_2SO_4 (13.5 мл) та нагрівають до 60°C . Порціями додають (Е)-N-(2-хлор-5-метоксифеніл)-2-(гідроксиіміно)ацетамід (573 мг, 2.51 ммоль). Суміш перемішують при 60°C впродовж 20 хвилин, потім дають охолонути до 0°C та обережно додають воду. Осад відфільтровують, добре промивають водою, розчиняють у ацетоні та сушать за допомогою MgSO_4 . Органічну фазу фільтрують та розчинник видаляють при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-помаранчевої твердої речовини (3.00 г, 79 %). РХМС А: $t_R=0.60$ хвил., без іонізації.

g) (Е)-N-(2-Хлор-5-метоксифеніл)-2-(гідроксиіміно)ацетамід

До розчину 2-хлор-5-метоксианіліну (8.00 г, 50.8 ммоль) у воді (72 мл) додають концентровану HCl (35 %) (4.32 мл), потім розчин хлоральгідрату (8.43 г, 51 ммоль) у воді (176 мл) та потім сульфат натрію (24.6 г, 156 ммоль). Додають гідроксиамін (50 % у воді, 7.68 мл, 254 ммоль), та суміш нагрівають із зворотним холодильником впродовж 1.5 год. РС охолоджують до 0°C , РС фільтрують та отриманий осад промивають водою (х 3). Тверду речовину розчиняють у ацетоні та сушать за допомогою MgSO_4 . Органічну фазу фільтрують та розчинник видаляють при зниженому тиску, отримуючи темно-коричневу тверду речовину. Її розтирають у Et_2O , тверду речовину видаляють шляхом фільтрування, добре промивають Et_2O та відкидають. Фільтрат концентрують досуха. Отриману у результаті помаранчеву тверду речовину розтирають у ДХМ, тверду речовину відфільтровують, а фільтрат концентрують у вакуумі, знову розтирають у ДХМ та потім знову відфільтровують (х 3). Це забезпечує одержання чистого продукту у вигляді бежевої твердої речовини (4.08 г, 35 %). РХМС А: $t_R=0.73$ хвил., $[\text{M}+\text{H}]^+=229.07$.

Приклад 776: 4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775, використовуючи етил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді рожевого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.89$.

а) Етил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 а), використовуючи етил 2-етокси-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.97$.

б) Етил 2-етокси-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоіндолін-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)бензоат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 б), використовуючи 1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді біло-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.07$.

с) 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2-он

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 с), використовуючи 1-(2-аміноетил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336.96$.

д) 1-(2-Аміноетил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2-он

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 д), використовуючи 1-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2,3-діон, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.46$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225.18$.

е) 1-(2-(1,3-Діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2,3-діон

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 е), використовуючи 7-фтор-4-метоксиіндолін-2,3-діон, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 369.043$.

ф) 7-Фтор-4-метоксиіндолін-2,3-діон

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 ф), використовуючи (Е)-N-(2-фтор-5-метоксифеніл)-2-(гідроксиіміно)ацетамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.54$ хвил.; без іонізації.

г) (Е)-N-(2-Фтор-5-метоксифеніл)-2-(гідроксиіміно)ацетамід

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 г), використовуючи 2-фтор-5-метоксианілін, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.65$ хвил.; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.06$.

Приклад 777: 5-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-

етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775, використовуючи метил 5-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбоксилат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевого порошку. PX-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 491.03$.

а) Метил 5-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбоксилат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 а), використовуючи метил 3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксилат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 505.00$.

б) Метил 3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксилат

Суспензію 1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метоксиіндолін-2-ону (Приклад 775 с)) (115 мг, 0.273 ммоль), метил 3-етокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилату (А.2.66.) (298 мг, 0.82 ммоль), K_3PO_4 (203 мг, 0.956 ммоль) та ДМФА (3.5 мл) дегазують шляхом барботування через неї N_2 . Додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (31.9 мг, 0.0273 ммоль), та барботування N_2 продовжують впродовж 5 хвил. РС перемішують при 85 °С впродовж 1 год. 30 хвил., охолоджують до КТ та фільтрують через 0.45 мкм фільтр Ватмана та очищують за допомогою преп. ВЕРХ у основних умовах. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (40 мг, 30 %). PX-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 487.05$.

Приклад 778: 4-{6-[2-(2,4-Дихлор-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота (*1)

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775, використовуючи етил 4-(6-((2-(2,4-дихлор-7-фтор-1H-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді рожевого порошку. PX-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 488.82$.

а) Етил 4-(6-((2-(2,4-дихлор-7-фтор-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 а), використовуючи етил 4-(6-((2-(4-хлор-7-фтор-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 517.03$.

б) Етил 4-(6-((2-(4-хлор-7-фтор-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 б), використовуючи 4-хлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фторіндолін-2-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді біло-жовтої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 499.02$.

с) 4-Хлор-1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фторіндолін-2-он

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 с), використовуючи 1-(2-аміноетил)-4-хлор-7-фторіндолін-2-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 341.02$.

д) 1-(2-Аміноетил)-4-хлор-7-фторіндолін-2-он

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 д), використовуючи 4-хлор-1-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-7-фторіндолін-2,3-діон, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді пурпурової твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.50$ хвил.; $[M+H]^+ = 229.07$.

е) 4-Хлор-1-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-7-фторіндолін-2,3-діон

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 е), використовуючи 4-хлор-7-фторіндолін-2,3-діон, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 373.05$.

ф) 4-Хлор-7-фторіндолін-2,3-діон

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 ф), використовуючи (Е)-N-(5-хлор-2-фторфеніл)-2-(гідроксиіміно)ацетамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.63$ хвил.; без іонізації.

г) (Е)-N-(5-Хлор-2-фторфеніл)-2-(гідроксиіміно)ацетамід

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 г), використовуючи 5-хлор-2-фторанілін, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді не зовсім білої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.71$ хвил.; без іонізації.

Приклад 779: 4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775, використовуючи етил 4-(6-((2-(2-хлор-7-

фтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 468.93$.

а) Етил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

5 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 а), використовуючи етил 2-етокси-4-(6-((2-(7-фтор-4-метил-2-оксоіндолін-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 496.99$.

б) Етил 2-етокси-4-(6-((2-(7-фтор-4-метил-2-оксоіндолін-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)бензоат

10 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 б), використовуючи 1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метиліндолін-2-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.66$ хвил.; $[M+H]^+ = 451.03$.

с) 1-(2-((6-Хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метиліндолін-2-он

15 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 с), використовуючи 1-(2-аміноетил)-7-фтор-4-метиліндолін-2-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 321.01$.

д) 1-(2-Аміноетил)-7-фтор-4-метиліндолін-2-он

20 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 д), використовуючи 1-(2-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-7-фтор-4-метиліндолін-2,3-діон, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-коричневого масла. РХ-МС А: $t_R=0.48$ хвил.; $[M+H]^+ = 209.20$.

е) 1-(2-(1,3-Діоксоізоіндолін-2-іл)етил)-7-фтор-4-метиліндолін-2,3-діон

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 775 е), використовуючи 7-фтор-4-метиліндолін-2,3-діон, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 353.82$.

25 Приклад 780: 4-{6-[2-(4-Бром-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота

2-(4-Бром-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін (70 мг, 0.274 ммоль) розчиняють у EtOH (2.5 мл) під N_2 при КТ. Додають ТЕА (0.0572 мл, 0.411 ммоль), та потім етил 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)-2-етоксибензоат (84 мг, 0.274 ммоль). РС нагрівають при 110 °С впродовж ночі. Додають NaOH 10 % (1.88 мл, 4.69 ммоль), та суміш перемішують при 100 °С впродовж 2 год., потім охолоджують до КТ, та очищують за допомогою преп. ВЕРХ у основних умовах, потім у кислотних умовах. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 495.24$.

а) Етил 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)-2-етоксибензоат

35 До розчину етил 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоату (200 мг, 0.625 ммоль), 4,6-дихлорпіримідину (144 мг, 0.937 ммоль), 2М K_2CO_3 (0.935 мл, 1.87 ммоль) у діоксані (3 мл) під аргоном додають тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (37.2 мг, 0.0312 ммоль). РС нагрівають при 120 °С впродовж 2 год., потім охолоджують до КТ, фільтрують через 0.45 мкм фільтр Ватмана та очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішами гептан/EtOAc, від 1:0 до 4:1. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (82 мг, 54 %). РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 306.98$.

б) 2-(4-Бром-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

45 Слідуючи методиці, описаній для А.1.1.1., використовуючи 4-бром-2-метил-1Н-індол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.61$ хвил.; $[M+H]^+ = 253.07$.

Приклад 781: 5-{6-[2-(4-Бром-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота (*1)

50 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 780, використовуючи метил 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбоксилат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 503.23$.

а) Метил 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбоксилат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 780 а), використовуючи (4-етокси-5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-іл)боронову кислоту (А.2.66.), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 299.02$.

55 Приклад 782: 6-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-он

60 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 772, використовуючи метил 4-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+H]^+ = 467.16$.

а) Метил 4-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензоат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 772 а), використовуючи 4-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 487.15$.

б) 4-(6-((2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензойна кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 780 б), використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.50.), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 473.15$.

Приклад 783: 5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-он

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 772, використовуючи метил 5-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.67$ хвил.; $[M+H]^+ = 467.18$.

а) Метил 5-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензоат

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 772 а), використовуючи 5-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтого масла. РХ-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; $[M+H]^+ = 487.13$.

б) 5-(6-((2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-2-фторбензойна кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 780 б), використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.50.) та 3-етоксикарбоніл-4-фторфенілборонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневого масла. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 473.15$.

Приклад 784: 2-[4-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-іл]-ацетамід

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-фтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.8.) та 2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)тіазол-2-іл)ацетонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+H]^+ = 500.88$.

а) 2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)тіазол-2-іл)ацетонітрил

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 772 а), використовуючи 2-(4-(4-бромфеніл)тіазол-2-іл)ацетонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 327.03$.

Приклад 785: 2-[4-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-іл]-ацетамід

Слідуючи синтезу, описаному для Прикладу 784, використовуючи 6-хлор-N-(2-(4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.18.), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.66$ хвил.; $[M+H]^+ = 498.88$.

Приклад 786: 2-[4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-іл]-ацетамід

Слідуючи синтезу, описаному для Прикладу 784, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.25.), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.68$ хвил.; $[M+H]^+ = 516.89$.

Приклад 787: 4-{6-[2-(5,6-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота

Розчин 4-(6-((2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-етоксибензойної кислоти (62 мг, 0.12 ммоль) у MeOH (5 мл) продувають N_2 , потім додають паладій на активованому вугіллі (10 % Pd; 62 мг). Отриману у результаті чорну суспензію поміщають у атмосферу водню (1 атм) та енергійно перемішують при 40 °C впродовж ночі. Гетерогенну РС фільтрують через набивку целіту, елюючи за допомогою MeOH. Фільтрат концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 467.17$.

а) 4-(6-((2-(7-Хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-

етоксибензойна кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін та 4-бороно-2-етоксибензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 501.10$.

b) 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)-піримідин-4-амін

Слідуючи методиці, описаній для А.1.1., використовуючи 2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.99$ хвил.; $[M+H]^+ = 371.04$.

c) 2-(7-Хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін

Слідуючи методиці, описаній для А.1.1.1., використовуючи 7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневого масла. РХ-МС А: $t_R=0.66$ хвил.; $[M+H]^+ = 259.10$.

d) 7-Хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-індол

Слідуючи методиці, описаній для А.1.42.2., використовуючи 2-хлор-3,4-дифтор-5-метил-1-нітробензол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 216.18$.

e) 2-Хлор-3,4-дифтор-5-метил-1-нітробензол

До розчину 2,3-дифтор-4-метил-6-нітрофенолу (2.00 г, 10.60 ммоль) у безводному ДМФА (24 мл) при $-30/40^\circ\text{C}$ краплями додають оксалілхлорид (1.81 мл, 21.20 ммоль). Отриману у результаті білу гетерогенну суміш нагрівають із зворотним холодильником (80°C) впродовж 4 год. 30 хвил., потім охолоджують до КТ. Послідовно додають лід та воду (60 мл), та суміш екстрагують за допомогою Et_2O (3х). Об'єднані органічні шари промивають водою/сольовим розчином, сушать над MgSO_4 , фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сиру речовину очищують за допомогою ФХ, елюючи сумішшю гептан/ДХМ 80/20. Це забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла (727 мг, 30 %). РХ-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; без іонізації.

e) 2,3-Дифтор-4-метил-6-нітрофенол

До розчину 2,3-дифтор-4-метилфенолу (3.95 г, 26.60 ммоль) у оцтовій кислоті (40 мл) при 0°C краплями додають 65 % азотну кислоту (3.60 мл, 79.80 ммоль). Після 5 хвил. перемішування при 0°C , помаранчеву гомогенну суміш нагрівають до КТ та додатково перемішують впродовж 45 хвил. До РС додають воду (80 мл), та суміш охолоджують до 0°C . Жовтий осад фільтрують та сушать у ВВ з одержанням зазначеної у заголовку сполуки (4.57 г, 91 %). РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; без іонізації.

Приклад 788: 4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-((Е)-2-фторвінілсульфаніл)-бензойна кислота

Слідуючи загальній методиці С, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-хлор-2,4-диметил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.6.) та метил 2-((2,2-дифторетил)тіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 497.15$.

a) Метил 2-((2,2-дифторетил)тіо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоат

Слідуючи методу, описаному для А.2.3., використовуючи метил 4-бром-2-((2,2-дифторетил)тіо)бензоат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневого масла. РХ-МС А: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 359.17$.

b) Метил 4-бром-2-((2,2-дифторетил)тіо)бензоат

Слідуючи методу, описаному для А.2.73.1., використовуючи 4-бром-2-((2,2-дифторетил)тіо)бензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; без іонізації.

c) 4-Бром-2-((2,2-дифторетил)тіо)бензойна кислота

Слідуючи методу, описаному для А.2.73.2., використовуючи 4-бром-2-сульфанілбензойну кислоту та 1,1-дифтор-2-йодетан, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; без іонізації.

Приклад 789: 5-{6-[2-(2-Метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(1Н-тетразол-5-іл)-фенол

У МХ пробірку завантажують 2-метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензонітрil (460 мг, 1.2 ммоль), азид натрію (102 мг, 1.56 ммоль), форміат амонію (113 мг, 1.8 ммоль), та ДМФА (12 мл). РС опромінюють при 130°C впродовж 1 год., потім при 150°C впродовж 5 год. Суміш фільтрують на 0.45 мкм фільтрі, промивають MeCN та очищують за допомогою преп. ВЕРХ, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.69$ хвил.; $[M+H]^+ = 426.97$.

а) 2-Метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)бензонітрил

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи 6-хлор-N-(2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.1.) та 4-ціано-3-метоксифенілборонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; $[M+H]^+ = 383.99$.

Приклад 790: Складний етиловий ефір 3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти

До розчину 3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти (*1) (Приклад 258) (90 мг, 0.191 ммоль) у ДМФА (4 мл) додають K_2CO_3 (58.1 мг, 0.421 ммоль) та потім йодетан (0.0308 мл, 0.383 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній темп. впродовж 1 год. Суміш фільтрують через 0.45 мкм фільтр та очищують за допомогою преп. ВЕРХ у кислотних умовах, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 499.08$.

Приклад 791: 1-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-циклопентанкарбонова кислота (*1)

До розчину 1-(4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)феніл)циклопентан-1-карбонітрилу (37 мг, 0.076 ммоль) у EtOH (1 мл) та воді (1 мл) додають гідроксид натрію (16 мг, 0.38 ммоль), та суміш перемішують при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 2.5 днів. Суміш фільтрують через 0.45 мкм фільтр, промивають ДМФА/водою. Продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ у основних умовах, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 488.97$.

а) 1-(4-(6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)феніл)циклопентан-1-карбонітрил

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурний елемент А.1.25. та 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)циклопентан-1-карбонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 470.00$.

б) 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-циклопентан-1-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для А.2.3., використовуючи 1-(4-бромфеніл)циклопентанкарбонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=1.00$ хвил.; $[M+MeCN+H]^+ = 339.06$.

Приклад 792: [2-(2-Метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-амін

Розчин 5-(6-((2-(2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрилу (125 мг, 0.316 ммоль) у сухому ДМФА (5 мл) обробляють NaN_3 (103 мг, 1.58 ммоль) та $ZnBr_2$ (143 мг, 0.633 ммоль), та суміш нагрівають при 150 °С впродовж 3 годин. Суміш охолоджують, фільтрують через 0.45 мкм та 0.22 мкм фільтри та добре промивають ДМФА/водою. Продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ у основних умовах, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.73$ хвил.; $[M+H]^+ = 403.01$.

а) 5-(6-((2-(2-Метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрил

У МХ пробірку завантажують А.1.1. (100 мг, 0.349 ммоль), 5-ціанотіофен-2-боронову кислоту (107 мг, 0.697 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (16.6 мг, 0.0349 ммоль), ацетат паладію(II) (6.26 мг, 0.0279 ммоль), фторид калію (102 мг, 1.74 ммоль) та диметилловий ефір етиленгліколю (1.5 мл). РС три рази продувають азотом/забезпечують вакуум та піддають МХ опроміненню при 120 °С впродовж 1 години. Суміш фільтрують через 0.45 мкм та 0.22 мкм фільтри та добре промивають ДМФА/водою. Продукт очищують за допомогою преп. ВЕРХ у основних умовах, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (23 мг, 18 %). РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 360.00$.

Приклад 793: [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-амін

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 792, використовуючи 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 451.01$.

а) 5-(6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрил

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 792 а), використовуючи структурний елемент А.1.25., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 408.04$.

Приклад 794: рац-2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-пропіламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота (*1)

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи рац-6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропіл)піримідин-4-амін та 4-бороно-2-етоксид-бензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.71$ хвил.; $[M+H]^+ = 479.17$.

а) рац-6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-пропіл)піримідин-4-амін

Слідуючи методу, описаному для Прикладу А.1.1., використовуючи рац-2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропан-1-амін, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевого масла. РХ-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 349.08$.

б) рац-2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропан-1-амін

До розчину рац-трет-бутил (2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропіл)карбамату (1.00 г, 2.97 ммоль) у ДХМ (20 мл) краплями додають ТФОК (2.41 мл, 31.2 ммоль) та РС перемішують впродовж 1 год. при КТ. Її потім охолоджують до 0 °С, та гасять шляхом додавання краплями 10 % NaOH (15 мл, 37.5 ммоль) та екстрагують два рази за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄) та концентрують при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.58$ хвил.; $[M+H]^+ = 237.16$.

с) рац-Трет-бутил (2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропіл)карбамат

До суспензії NaH (60 % у маслі, 161 мг, 4.02 ммоль) у ДМФА (5 мл) при 0 °С краплями додають розчин структурного елемента А.1.25. (600 мг, 3.35 ммоль) у ДМФА (5 мл). РС потім перемішують при КТ впродовж 15 хвил. та краплями додають розчин рац-N-бос-2-бром-1-пропанаміну (837 мг, 3.52 ммоль) у ДМФА (5 мл). РС нагрівають до 85 °С впродовж ночі, потім охолоджують до КТ та розподіляють між H₂O (30 мл) та ДХМ. Водний шар повторно екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 337.14$.

Приклад 795: рац-4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-пропіл-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота (*1)

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи рац-6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропіл)піримідин-4-амін (Приклад 794 а) та 2-(2-метилпропіл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-бензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; $[M+H]^+ = 491.16$.

Приклад 796: рац-3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-пропіламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи рац-6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропіл)піримідин-4-амін (Приклад 794 а) та структурний елемент А.2.66., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 485.11$.

Приклад 797: рац-3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота (*1)

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи рац-6-хлор-N-(1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропан-2-іл)піримідин-4-амін та структурний елемент А.2.66., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; $[M+H]^+ = 485.11$.

а) рац-6-Хлор-N-(1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропіл)-піримідин-4-амін

Слідуючи методу, описаному для Прикладу А.1.1., використовуючи рац-1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропан-1-амін, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 349.13$.

б) рац-1-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропан-1-амін

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 794 б), використовуючи рац-трет-бутил (1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)пропан-2-іл)карбамат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевого масла. РХ-МС А: $t_R=0.59$ хвил.; $[M+H]^+ = 237.25$.

с) рац-Трет-бутил (1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-пропан-2-іл)карбамат

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 794 с), використовуючи рац-N-(1-бромпропан-2-іл)карбамат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевого масла. РХ-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; $[M+H]^+ = 337.17$.

Приклад 798: 4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-ол

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурний елемент А.1.25. та 4-(4-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)тіазол-2-ол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.73$ хвил.; $[M+H]^+ = 476.13$.

а) 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)тіазол-2-ол

Слідуючи методу, описаному для Прикладу А.2.3., використовуючи 4-(4-бромфеніл)-2-гідрокситіазол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+MeCN+H]^+ = 345.04$.

Приклад 799: 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-гідрокситіофен-2-карбонова кислота (*2)

Слідуючи загальній методиці В, використовуючи структурний елемент А.1.25. та метил 3-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді охристого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 443.10$.

а) Метил 3-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-тіофен-2-карбоксилат

Слідуючи методу, описаному для Прикладу А.2.66., використовуючи метил 3-гідрокситіофен-2-карбоксилат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.56$ хвил.; без іонізації.

Приклад 800: 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-гідрокситіофен-2-карбонова кислота (*2)

Слідуючи загальній методиці В, використовуючи структурний елемент А.1.23. та метил 3-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат (Приклад 799 а), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевого порошку. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 443.11$.

Приклад 801: 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-ол (*1)

Слідуючи загальній методиці В, використовуючи структурний елемент А.1.23. та метил 3-гідрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат (Приклад 799 а), зазначену у заголовку сполуку отримують після декарбоксилювання після основної преп-ВЕРХ. РХ-МС С: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 443.05$.

Приклад 802: 5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.68. та А.2.89., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.82$ хвил.; $[M+H]^+ = 496.12$.

Приклад 803: 1-(2-{6-[3-Етоксид-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.68. та А.2.84., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 500.10$.

Приклад 804: 5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.68. та А.2.68., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 505.84$.

Приклад 805: 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.68. та А.2.66., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 481.90$.

Приклад 806: 5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.68. та А.2.01., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 456.01$.

Приклад 807: 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурний елемент А.1.68. та 2-етоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)бензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.72$ хвил.; $[M+H]^+ = 476.17$.

Приклад 808: (4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.68. та А.2.99., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.71$ хвил.; $[M+H]^+ = 506.08$.

5 Приклад 809: N-(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбоніл)-метансульфонамід

До розчину 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (210 мг, 0.436 ммоль) у MeCN (6 мл) додають гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (127 мг, 0.654 ммоль), 4-(диметиламіно)піридин (113 мг, 0.916 ммоль) та на завершення метансульфонамід (131 мг, 1.31 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж 3 год. Додають мурашину кислоту (0.5 мл), та отриманий у результаті осад відфільтровують, промивають холодним MeCN, та сушать у високому вакуумі. Фільтрат очищують за допомогою преп. ВЕРХ (кислотні умови). Партії об'єднують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0.14 г, 57 %). РХ-МС С: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 558.98$.

15 Приклад 810: (2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.25. та А.2.99., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 495.11$.

20 Приклад 811: (2-Етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.25. та А.2.98., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.72$ хвил.; $[M+H]^+ = 494.18$.

25 Приклад 812: 2-Етокси-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурний елемент А.1.8. та 2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 449.19$.

30 Приклад 813: 5-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи структурні елементи А.1.69. та А.2.66., зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 464.04$.

35 Приклад 814: N-(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбоніл)-бензолсульфонамід

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 809, використовуючи бензолсульфонамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.98$ хвил.; $[M+H]^+ = 621.16$.

40 Приклад 815: (5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбоніл)-амід пропан-2-сульфонової кислоти

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 809, використовуючи пропан-2-сульфонамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 587.13$.

45 Приклад 816: (5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбоніл)-амід циклопропансульфонової кислоти

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 809, використовуючи циклопропансульфонамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 585.10$.

50 Приклад 817: (5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбоніл)-амід етансульфонової кислоти

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 809, використовуючи етансульфонамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС С: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 573.11$

55 Сполуки Прикладів 818 – 1021, перераховані у таблиці 11 нижче, отримують шляхом застосування однієї із згаданих вище методик А, В або С до піримідингалогенідних похідних А.1.1. – А.1.82. у сполученні з комерційно доступними похідними боронової кислоти або з похідними боронової кислоти А.2.1. – А.2.157.

Приклади 818 – 1021

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
818	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-3-метоксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.62 (A)	484.06
819	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(5-метил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1H-індол-2-карбонітрил	0.61 (A)	468.03
820	1-(2-{6-[3-Етоксид-4-((5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.78 (A)	516.03
821	1-(2-{6-[4-(2,5-Диметил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.62 (A)	481.82
822	1-{2-[6-(3-Етил-4-гідроксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.75 (A)	432.11
823	1-(2-{6-[4-(1,5-Диметил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.62 (A)	481.89
824	1-(2-{6-[4-(1,2-Диметил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.62 (A)	481.83
825	7-Фтор-1-(2-{6-[4-((5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно)-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.73 (A)	471.99
826	7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-4-метокситіофен-2-іл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.73 (A)	496.34
827	1-(2-{6-[4-(2-Циклопропіл-1-метил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.64 (A)	507.99
828	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифеноксид)-оцтова кислота	0.77 (A)	545.95
829	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.60 (A)	454.1
830	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он	0.76 (A)	504.98
831	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.72 (A)	472.06
832	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-(2,2,2-трифторетоксид)-тіофен-2-карбонова кислота	0.84 (A)	525.09
833	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксифеніл)-оцтова кислота	0.76 (A)	504.11
834	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилфеноксид)-оцтова кислота	0.74 (A)	490.06
835	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-он	0.78 (A)	489.05
836	2-Бутокси-6-хлор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил-1,1,2,2-d4)аміно)піримідин-4-іл)бензойна кислота	0.79 (A)	531.17
837	5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.86 (A)	489
838	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-(2,2,2-трифторетоксид)-тіофен-2-карбонова кислота	0.84 (A)	525.12
839	рац-2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-пропіонова кислота	0.75 (A)	508.18
840	5-{6-[2-(2-Ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.89 (A)	475.92

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
841	(2-Хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-оцтова кислота	0.72 (A)	495.99
842	[6-(3-Етоксид-4-оксазол-2-іл)феніл]-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.76 (A)	488.18
843	рац-2-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фенокси)-пропіонова кислота	0.72 (A)	509.18
844	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота	0.74 (A)	519.14
845	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетокси)-бензойна кислота	0.74 (A)	519.17
846	5-{6-[2-(2-Ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	426.05
847	(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-оцтова кислота	0.72 (A)	485.1
848	{6-[4-(4,5-Диметиліоксазол-2-іл)-3-етоксифеніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.80 (A)	516.23
849	[6-(4-Бензооксазол-2-іл-3-етоксифеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.85 (A)	538.19
850	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.89 (A)	475.91
851	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	440.03
852	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гідроксиізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.73 (A)	471.03
853	N-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оксаламова кислота	0.72 (A)	519.11
854	(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-іл)-оцтова кислота	0.74 (A)	496.03
855	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гідроксиізоксазол-5-іл)-3-метоксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.75 (A)	501.02
856	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.94 (A)	525.9
857	5-{6-[2-(2-Ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.91 (A)	508.15
858	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.90 (A)	489.98
859	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.88 (A)	476.16
860	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[5-(3-метоксиоксетан-3-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1Н-індол-2-карбонітрил	0.80 (A)	479.95
861	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.74 (A)	505.11
862	рац-1-(2-{6-[4-(1,2-Дигідроксиетил)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.63 (A)	448.08
863	1-(2-{6-[4-(2-Циклопропіл-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.63 (A)	493.94
864	5-{6-[2-(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.82 (A)	505.09
865	(4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.72 (A)	487.1
866	7-Фтор-1-{2-[6-(4-гідрокси-3-трифторметоксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.77 (A)	488.07

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
867	1-{2-[6-(3-Хлор-4-гідроксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.73 (A)	438.02
868	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.87 (A)	509.05
869	5-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	501.11
870	(4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксид)-оцтова кислота	0.69 (A)	488.09
871	5-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.79 (A)	487.11
872	2-Бутокси-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.79 (A)	504.2
873	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оцтова кислота	0.73 (A)	490.08
874	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметоксифенол	0.76 (A)	477.06
875	3-Етоксид-5-{6-[2-(3-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0.77 (A)	441
876	5-{6-[2-(2-Ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.81 (A)	452.05
877	(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтова кислота	0.76 (A)	478.22
878	2-Бутокси-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.80 (A)	511.19
879	5-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонова кислота	0.80 (A)	451.17
880	5-{6-[2-(2,4-Диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.76 (A)	437.18
881	3-(2-Етоксид-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он	0.73 (A)	487.05
882	(2-Етоксид-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтова кислота	0.73 (A)	494.17
883	5-{6-[2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.86 (A)	508.94
884	2-Бутокси-4-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.82 (A)	527.18
885	5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	504.98
886	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-оцтова кислота	0.69 (A)	465.03
887	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-феніл)-дифтороцтова кислота	0.66 (A)	481.91
888	2-Ціано-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.71 (A)	446.18
889	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.86 (A)	501.94
890	5-{6-[2-(2-Ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.82 (A)	484.01
891	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.81 (A)	465.92
892	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.78 (A)	452.02

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
893	(4-{6-[2-(2-Ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота	0.74 (A)	508.04
894	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота	0.72 (A)	490.05
895	(4-{6-[2-(2-Ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.77 (A)	507.28
896	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.74 (A)	475.31
897	Складний етиловий ефір (4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтової кислоти	0.78 (A)	463.12
898	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метоксипіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.77 (A)	419.15
899	1-{2-[6-(3-Етоксифеніл)-піримідин-4-іл-аміно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.74 (A)	448.1
900	Амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти	0.71 (A)	437.11
901	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.81 (A)	426.07
902	5-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.79 (A)	438.08
903	5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	441.96
904	5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонова кислота	0.88 (A)	478
905	2-Бутокси-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-фторбензойна кислота	0.8 (A)	522.13
906	2-Бутокси-6-хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.81 (A)	538.09
907	2-Хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойна кислота	0.78 (A)	524.08
908	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксибензойна кислота	0.77 (A)	508.11
909	5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.80 (A)	468.05
910	5-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.85 (A)	488.07
911	5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.89 (A)	492.05
912	5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота	0.93 (A)	527.97
913	2-Хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксибензойна кислота	0.81 (A)	538.09
914	(4-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота	0.75 (A)	528.03
915	(4-{6-[2-(4-Хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.75 (A)	491
916	(4-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.78 (A)	527.08
917	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-диформетоксибензойна кислота	0.76 (A)	497.97
918	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метокси-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.73 (A)	458.1

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
919	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.69 (A)	472.07
920	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.65 (A)	458.38
921	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.69 (A)	458.09
922	3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етилсульфанілбензойна кислота	0.77 (A)	492.03
923	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1Н-індол-2-карбонітрил	0.69 (A)	455.15
924	3-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-пропіонова кислота	0.75 (A)	504.19
925	(6-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-оксо-2,3-дигідроіндазол-1-іл)-оцтова кислота	0.66 (A)	501.83
926	3-(3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етоксифенокси)-пропіонова кислота	0.79 (A)	520.15
927	3-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-пропіонова кислота	0.76 (A)	520.14
928	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-3-фторбензойна кислота	0.78 (A)	494.14
929	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензолсульфонамід	0.78 (A)	511.13
930	1-(2-{6-[3-Етокси-4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.77 (A)	499.14
931	(Е)-3-(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-іл)-акрилова кислота	0.83 (A)	508.14
932	3-(5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-іл)-пропіонова кислота	0.83 (A)	510.16
933	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.69 (A)	484.03
934	(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оксооцтова кислота	0.70 (A)	504.15
935	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойна кислота	0.78 (A)	506.15
936	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойна кислота	0.87 (A)	506.17
937	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойна кислота	0.77 (A)	506.11
938	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфаніл-бензойна кислота	0.86 (A)	506.14
939	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойна кислота	0.77 (A)	492.13
940	5-{6-[2-(2-Ціано-5,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	484.1
941	5-{6-[2-(4-Хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.84 (A)	504.04
942	5-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	484.1
943	5-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота	0.83 (A)	500.09
944	(4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифенокси)-оцтова кислота	0.73 (A)	524.13

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
945	(4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтова кислота	0.76 (A)	523.13
946	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойна кислота	0.78 (A)	488.16
947	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойна кислота	0.76 (A)	474.16
948	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойна кислота	0.73 (A)	460.14
949	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойна кислота	0.79 (A)	504.12
950	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксibenзойна кислота	0.76 (A)	490.14
951	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	0.85 (A)	476.16
952	4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	0.73 (A)	474.08
953	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	0.75 (A)	492.12
954	4-{6-[2-(2-Ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	0.83 (A)	492.14
955	4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойна кислота	0.78 (A)	510.08
956	4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксibenзойна кислота	0.76 (A)	478.11
957	4-{6-[2-(2-Ціано-6,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксibenзойна кислота	0.75 (A)	494.13
958	4-{6-[2-(2-Ціано-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота	0.73 (A)	443.21
959	Складний метиловий ефір 2-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-індол-6-карбонової кислоти	0.93 (A)	485.06
960	2-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-1H-індол-5-карбонова кислота	0.77 (A)	471.23
961	7-Фтор-1-{2-[6-(1H-індол-2-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.83 (A)	427.29
962	Складний метиловий ефір 2-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-індол-5-карбонової кислоти	0.87 (A)	485.19
963	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(2-метоксиетокси)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1H-індол-2-карбонітрил	0.84 (A)	462.04
964	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гідроксиетокси)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.68 (A)	448.1
965	Складний 2-етиловий ефір 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фталевої кислоти	0.75 (A)	503.81
966	7-Фтор-1-{2-[6-(1H-індол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.75 (A)	427.14
967	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1H-піроло[2,3-с]піридин-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.59 (A)	428.14
968	7-Фтор-1-{2-[6-(1H-індол-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.76 (A)	427.16
969	7-Фтор-1-{2-[6-(1H-індол-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.74 (A)	427.17

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
970	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-хіназолін-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.65 (A)	458.11
971	N-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-формамід	0.68 (A)	431.14
972	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідробензо-оксазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.70 (A)	445.08
973	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-бензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.74 (A)	459.06
974	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойна кислота	0.70 (A)	432.13
975	1-{2-[6-(2-Азетидин-1-ілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.70 (A)	444.1
976	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,2']біпіридиніл-4'-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.75 (A)	472.16
977	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.89 (E)	428.08
978	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.89 (E)	428.08
979	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.90 (E)	428.08
980	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-1Н-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.97 (E)	442.08
981	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(6-метокси-1Н-індазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.87 (E)	458.09
982	1-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-2-метоксифеніл}-3-етилсечовина	0.95 (E)	504.12
983	N-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензил)-метансульфонамід	0.91 (E)	495.08
984	1-{2-[6-(1Н-Бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.82 (E)	428.05
985	1-{2-[6-(3Н-Бензотриазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.61 (E)	429.05
986	1-{2-[6-(2-Циклопропілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	1.02 (E)	429.1
987	7-Фтор-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензо[d]імідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.80 (E)	444.07
988	1-{2-[6-(2-Амінопіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.84 (E)	404.02
989	(4-{6-((2-(2-Ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл}феніл)боронова кислота	0.69 (A)	432.17
990	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-ізохінолін-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.68 (A)	457.09
991	7-Фтор-4-метокси-1-{2-(2'-метокси-[4,5']біпіримідиніл-6-іламіно)-етил}-1Н-індол-2-карбонітрил	0.74 (A)	420.16
992	1-{2-[6-(3-Етокси-4-формилфеніл)-піримідин-4-іл-аміно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.91 (E)	460.12
993	1-{2-[6-(3,5-Диметилізоксазол-4-іл)-піримідин-4-іл-аміно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.81 (E)	407.09
994	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.82 (E)	427.1
995	7-Фтор-1-[2-(6-імідазо[1,2-a]піридин-6-ілпіримідин-4-іламіно)-етил]-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил	0.72 (E)	428.1

Таблиця 11 (продовження)

Прикл.	Сполука	t _R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
996	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-N-(2-метоксиетил)-бензамід	0.77 (E)	489.14
997	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-піролідин-1-ілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.79 (E)	458.16
998	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1,3,5-триметил-1H-піразол-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.74 (E)	420.14
999	Складний метиловий ефір 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фторбензойної кислоти	0.82 (A)	464.09
1000	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.65 (A)	444.12
1001	7-Фтор-1-{2-[6-(4-гідрокси-3-трифторметилфеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.77 (A)	472.03
1002	3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етоксибензойна кислота	0.74 (A)	476.12
1003	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-морфолін-4-ілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.78 (E)	474.15
1004	(3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-оцтова кислота	0.69 (A)	446.15
1005	3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-метоксибензойна кислота	0.71 (A)	462.14
1006	1-{2-[6-(2-Дифторметоксипіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил	0.87 (A)	455.08
1007	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-трифторметилпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрил	0.89 (A)	457.07
1008	5-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-карбонова кислота	0.74 (A)	438.09
1009	Складний етиловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-карбонової кислоти	0.88 (A)	465.94
1010	4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота	0.76 (A)	461.19
1011	3-(3-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-пропіонова кислота	0.70 (A)	460.17
1012	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота	0.82 (A)	452.2
1013	3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-іл)-пропіонова кислота	0.81 (A)	513.06
1014	3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1H-пірол-2-карбонова кислота	0.67 (A)	454.16
1015	3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонова кислота	0.81 (A)	499.18
1016	(E)-3-(3-Етоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-акрилова кислота	0.81 (A)	497.09
1017	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота	0.74 (A)	449.96
1018	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксиетил)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1H-індол-2-карбонітрил	0.73 (A)	502
1019	3-(4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-пропіонова кислота	0.7 (A)	460.17
1020	3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0.85 (A)	457.96
1021	3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонова кислота	0.88 (A)	493.99

Приклад 1022: N-(3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбоніл)-метансульфонамід

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 809, використовуючи 3-етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонову кислоту (Приклад 258), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 548.04$.

Приклад 1023: Метиламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти

До розчину 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 805, 34 мг, 0.071 ммоль) у ДМФА (2 мл) додають метиламін (0.056 мл, 0.092 ммоль), ТЕА (0.030 мл, 0.212 ммоль) та НАТУ (40.3 мг, 0.106 ммоль). Отриману у результаті суміш перемішують при КТ впродовж ночі. РС очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (21 мг, 60 %). РХ-МС А: $t_R=0.85$ хвил.; $[M+H]^+ = 495.16$.

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1023, сполуки Прикладів 1024 – 1030, перераховані у таблиці 12 нижче, отримують, використовуючи підходящий амін.

Таблиця 12

Приклади 1024-1030

Прикл.	Сполука	t_R [хвил.] (РХ-МС)	Дані МС m/z $[M+H]^+$
1024	Етиламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.88 (А)	509.16
1025	Диметиламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.84 (А)	509.16
1026	(2-Гідроксиетил)-амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.78 (А)	525.14
1027	Ізопропіламід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.92 (А)	523.17
1028	(2-Метоксиетил)-амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.87 (А)	539.17
1029	5-(6-((2-(2-Ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етоксис-N-сульфамойлтіофен-2-карбоксамід	0.83 (А)	560.07
1030	Гідроксиамід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.83 (А)	497.04

Приклад 1031: (3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-метанол

Алюмогідрид літію (2М у ТГФ, 0.875 мл, 1.75 ммоль) при КТ краплями додають до 3-етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 258, 285 мг, 0.585 ммоль) у ТГФ (20 мл). РС перемішують при КТ впродовж ночі. Краплями додають алюмогідрид літію (2М у ТГФ, 0.875 мл, 1.75 ммоль), та РС перемішують впродовж 1.5 год. РС охолоджують при 0 °С та гасять насич. водн. розчином солі Рошеля (прибл. 50 мл). РС екстрагують за допомогою EtOAc (3х). Об'єднані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$) та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою ФХ (ДХМ:MeOH, від 100:0 до 97:3) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини (86 мг, 32 %). РХ-МС А: $t_R=0.73$ хвил.; $[M+H]^+ = 457.12$.

Приклад 1032: 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізопропокситіазол-5-карбонова кислота

До розчину етил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-4-ізопропокситіазол-5-карбоксилату (45.8 мг, 0.0891 ммоль) у MeOH (2 мл), ТГФ (1 мл) та H_2O (0.4 мл) при КТ додають моногідрат гідроксиду літію (11.2 мг, 0.267 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 40 год. Розчинники видаляють у вакуумі. Решту водної суміші екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Основний водний шар підкислюють до $pH=3-4$,

використовуючи 1 н. HCl, та екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтого порошку (29 мг, 67 %). PX-MC A: t_R=0.87 хвил.; [M+H]⁺ = 486.08.

5 а) Етил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-ізопропокситіазол-5-карбоксилат

До розчину етил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-гідрокситіазол-5-карбоксилату (50 мг, 0.0891 ммоль) у ДМФА (1 мл) при КТ додають K₂CO₃ (25.8 мг, 0.183 ммоль). PC перемішують впродовж 15 хвил. при 60 °C, потім додають 2-йодпропан (0.0107 мл, 0.107 ммоль) та PC перемішують впродовж ночі при тій же температурі. PC дають охолотитися до КТ. Отриманий у результаті розчин розподіляють між EtOAc та водою. Органічний шар промивають ще один раз водою, потім сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та упарюють досуха, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді бежевого залишку (50 мг, 99 %). PX-MC A: t_R=1.03 хвил.; [M+H]⁺ = 514.03.

15 б) Етил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-4-гідрокситіазол-5-карбоксилат

До розчину 6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-карботіоаміду (625 мг, 1.74 ммоль) у толуолі (20 мл) при КТ додають піридин (0.564 мл, 6.96 ммоль) та діетилброммалонат (0.322 мл, 1.74 ммоль). PC нагрівають при 110 °C впродовж 3.5 год. Діетил броммалонат (80 мкл) додають до PC, яку витримують при нагріванні із зворотним холодильником впродовж 1 год. 30 хвил. Її охолоджують до КТ та концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc та водою. рН водного шару доводять до рН 7, використовуючи 1 н. HCl. Отриманий у результаті водний шар два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою та сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та упарюють досуха. Залишок розтирають у Et₂O, відфільтровують та сушать, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді темно-помаранчевого порошку (500 мг, 61 %). PX-MC A: t_R=0.95 хвил.; [M+H]⁺ = 472.01.

с) 6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-карботіоамід

До суспензії 6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-карбонітрилу (1233 мг, 3.79 ммоль) у EtOH (40 мл) додають гідрат гідросульфиду натрію (842 мг, 11.4 ммоль) при КТ. PC перемішують при 90 °C впродовж 2 год., охолоджують до КТ, та концентрують при зниженому тиску. Залишок розподіляють між H₂O та EtOAc. Водний шар повторно екстрагують 2х за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 70:30), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді ярко-жовтого порошку (730 мг, 54 %). PX-MC A: t_R=0.77 хвил.; [M+H]⁺ = 360.02.

d) 6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-карбонітрил

Цю реакцію проводять у двох 20 мл пробірках для мікрохвильової печі. У кожну МХ пробірку завантажують 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (A.1.25, 300 мг, 0.896 ммоль), ціанід цинку (161 мг, 1.34 ммоль) та ДМФА (10 мл). PC дегазують, потім додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (104 мг, 0.0896 ммоль). Пробірки для мікрохвильової печі закупорюють та PC нагрівають, використовуючи мікрохвильовий ініціатор, при 180 °C впродовж 20 хвилин. До кожної пробірки для мікрохвильової печі додають ціанід цинку (161 мг, 1.34 ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (104 мг, 0.0896 ммоль). Кожну пробірку для мікрохвильової печі закупорюють та PC нагрівають, використовуючи мікрохвильовий ініціатор, при 180 °C впродовж 20 хвилин. 2 партії об'єднують, фільтрують через скляний мікроволоконний фільтр, промивають EtOAc. Фільтрат промивають водою, водну фазу повторно два рази екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄ та концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою ФХ (Hept:EtOAc, від 100:0 до 70:30) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білого порошку (295 мг, 51 %). PX-MC A: t_R=0.87 хвил.; [M+H]⁺ = 326.26.

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1032, сполуки Прикладів 1033 – 1035, перераховані у таблиці 13 нижче, отримують, використовуючи підходящий алкільодид.

Приклади 1033-1035

Прикл.	Сполука	t_R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1033	2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-4-метокситіазол-5-карбонова кислота	0.80 (A)	458.07
1034	4-Етоксид-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонова кислота	0.84 (A)	472.07
1035	2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-пропокситіазол-5-карбонова кислота	0.89 (A)	486.25

Приклад 1036: 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізобутилтіазол-5-карбонова кислота

5 У МХ пробірку завантажують 6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-карботіоамід (Приклад 1032 с, 100 мг, 0.278 ммоль) та EtOH (2 мл), її продувають N₂, та додають етил 2-хлор-5-метил-3-оксогексаноат (90.8 мг, 0.417 ммоль). Пробірку закривають ковпачком, та її нагрівають при 90 °C впродовж ночі. Її охолоджують до КТ та PC розподіляють між EtOAc та насич. водн. NaHCO₃. Водну фазу повторно екстрагують за допомогою EtOAc (2х). Об'єднані органічні екстракти сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Hept до Hept:EtOAc 80:20), отримуючи проміжний складний ефір. Його розчиняють у MeOH (5 мл) та обробляють 2 н. NaOH (5 мл). PC перемішують при КТ впродовж ночі, концентрують при зниженому тиску, та залишок підкислюють 1 н. HCl, та екстрагують за допомогою EtOAc (2X). Органічні екстракти сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (48 мг, 36 %). PX-МС A: t_R =0.91 хвил.; [M+H]⁺ = 484.15.

Приклад 1037: 4-Етил-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонова кислота

20 Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1036, використовуючи метил 2-хлор-3-оксвалерат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС A: t_R =0.6 хвил.; [M+H]⁺ = 456.00.

Приклад 1038: 4-трет-Бутил-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонова кислота

25 Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1036, використовуючи метил 2-хлор-4,4-диметил-3-оксопентаноат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. PX-МС A: t_R =0.91 хвил.; [M+H]⁺ = 484.14.

Приклад 1039: 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2-оксаспіро[3.3]гепт-6-ілокси)-бензойна кислота

30 До розчину 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-гідроксibenзойної кислоти (50 мг, 0.115 ммоль) (60 мг, 0.137 ммоль), TBAI (10.3 мг, 0.0275 ммоль) та Cs₂CO₃ (134 мг, 0.412 ммоль) у ДМФА (2 мл) додають 6-йод-2-оксаспіро[3.3]гептан (97.3 мг, 0.412 ммоль) та PC нагрівають при 130 °C впродовж 3 год. у мікрохвильовій печі. Додають NaOH 10 % (0.275 мл, 0.687 ммоль) та PC перемішують при КТ до повного омилення (1 год.). Суміш фільтрують, промивають MeOH та очищують за допомогою преп. ВЕРХ, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (30 мг, 40 %). PX-МС A: t_R =0.69 хвил.; [M+H]⁺ = 533.19.

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-гідроксibenзойна кислота

40 Зазначену у заголовку сполуку отримують у відповідності з синтезом А.1.1.1., описаним вище, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.25.) та 2-гідрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензойну кислоту; PX-МС A: t_R =0.69 хвил.; [M+H]⁺ = 437.16.

Приклад 1040: 1-(2-Етоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-2-гідроксиетанол

45 До розчину 1-(2-етоксид-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)етан-1-ону (57 мг, 0.123 ммоль) у толуолі (2 мл) додають ТЕА (0.0515 мл, 0.37 ммоль). Суміш охолоджують при 0 °C та краплями додають триметилсиліл трифторметансульфонат (0.041 мл, 0.222 ммоль). PC перемішують впродовж 10 хвил. при 0 °C,

потім нагрівають до КТ та перемішують впродовж 4 год. Суміш промивають насиченим водним NaHCO_3 (3 мл), та екстрагують за допомогою ДХМ. Органічний шар сушать (MgSO_4), фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ДХМ (1.5 мл) та краплями додають до охолодженої (-10°C) суспензії 3-хлорпербензойної кислоти (41.4 мг, 0.185 ммоль) у ДХМ (1.5 мл). РС перемішують при -10°C впродовж 45 хвил., потім дають нагрітися до КТ впродовж 1 год. Її розводять ДХМ (5 мл) та виливають у 10 мл 20 % розчину $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Суміш енергійно перемішують впродовж 30 хвил. Органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином Na_2CO_3 (20 мл) та концентрують у вакуумі. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді зеленої твердої речовини (3 мг, 5 %). РХ-МС А: $t_R=0.72$ хвил.; $[M+H]^+ = 479.21$.

а) 1-(2-Етоксифеніл)-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)етан-1-он

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи А.1.25 та 1-(2-етокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)етан-1-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини (50 мг, 99 %). РХ-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 463.23$.

б) 1-(2-Етоксифеніл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-феніл)етан-1-он

Слідуючи методиці, описаній для синтезу А.2.3., використовуючи 1-(4-бром-2-етоксифеніл)етан-1-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини (50 мг, 99 %). РХ-МС А: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 291.21$.

Приклад 1041: Складний метиловий ефір (4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-карбаминової кислоти

До розчину [6-(4-амінофеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну (Приклад 4, 50 мг, 0.117 ммоль) у ДХМ (1 мл) додають DIPEA (0.06 мл, 0.351 ммоль) та метилхлорформіат (0.0109 мл, 0.14 ммоль). РС перемішують при КТ впродовж 30 хвил., потім розподіляють між водою (5 мл) та ДХМ (5 мл). Органічний шар сушать (MgSO_4) та концентрують. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 34 %). РХ-МС А: $t_R=0.72$ хвил.; $[M+H]^+ = 450.04$.

Приклад 1042: Складний метиловий ефір (2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтової кислоти

До розчину (2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтової кислоти (Приклад 811, 20 мг, 0.0392 ммоль) у MeOH (1 мл) краплями додають 4 н. HCl у діоксані (0.07 мл, 0.274 ммоль), та суміш перемішують при КТ впродовж 48 год. Сиру суміш очищують за допомогою преп. ВЕРХ (кислотні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді охристої твердої речовини (14 мг, 70 %). РХ-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 508.19$.

Приклад 1043: Складний карбоксиметиловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти

До розчину 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 805, 50 мг, 0.104 ммоль) у ДМФА (2 мл) додають K_2CO_3 (43 мг, 0.312 ммоль) та метилбромацетат (0.0197 мл, 0.208 ммоль). Суміш перемішують впродовж ночі при КТ, потім обробляють 1 н. NaOH (0.104 мл, 0.104 ммоль) та перемішують при КТ впродовж 30 хвилин. Сиру суміш фільтрують через 0.45 мкм фільтр та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 28 %). РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 540.07$.

Приклад 1044: Складний диметилкарбамоїлметиловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти

До розчину 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 805, 50 мг, 0.104 ммоль) у сухому ДМФА (2 мл) додають K_2CO_3 (43 мг, 0.312 ммоль) та каталітичну кількість KI, потім додають 2-хлор-N, N-диметилацетамід (0.0214 мл, 0.208 ммоль), та суміш перемішують впродовж ночі при 30°C . Сиру суміш фільтрують через 0.45 мкм фільтр та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (34 мг, 58 %). РХ-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; $[M+H]^+ = 567.11$.

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1044, сполуки Прикладів 1045 – 1047, перераховані у таблиці 14 нижче, отримують, використовуючи підходящий алкілюючий агент.

Приклади 1045-1047

Прикл.	Сполука	t_R [хвил.] (PX-МС)	Дані МС m/z [M+H] ⁺
1045	Складний бутирилоксиметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.97 (A)	582.11
1046	Складний етоксикарбонілоксиметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.94 (A)	584.16
1047	Складний 5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-ілметилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти	0.92 (A)	593.97

Приклад 1048: Складний 2-диметиламіноетилловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти

5 До розчину 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 805, 50 мг, 0.104 ммоль) у MeCN (2 мл) додають гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (30.2 мг, 0.156 ммоль), 4-(диметиламіно)піридин (25.6 мг, 0.208 ммоль) та 2-диметиламіноетанол (0.032 мл, 0.312 ммоль). PC перемішують при КТ впродовж ночі. Сиру суміш фільтрують через 0.45 мкм фільтр
10 та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (25 мг, 44 %). PX-МС A: t_R =0.72 хвил.; [M+H]⁺ = 553.18.

Приклад 1049: Складний феніловий ефір 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти

15 Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1048, використовуючи фенол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. PX-МС A: t_R =0.99 хвил.; [M+H]⁺ = 558.10.

Приклад 1050: Складний етиловий ефір (4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-пропінової кислоти

20 До розчину 4-(6-((2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-метоксифеніл трифторметансульфонату (30 мг, 0.053 ммоль) у ДМСО (0.7 мл) при КТ під аргонем додають етил-пропілат (0.00814 мл, 0.0796 ммоль) та потім TEA (0.0222 мл, 0.159 ммоль), йодид меди (1.01 мг, 0.0053 ммоль), тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (1.84 мг, 0.00159 ммоль) та LiCl (0.5 M розчин у ТГФ, 0.318 мл, 0.159 ммоль). PC перемішують впродовж
25 1 год. при нагріванні до 100 °C за допомогою МХ випромінювання. Додають етил-пропілат (0.00814 мл, 0.0796 ммоль), TEA (0.0222 мл, 0.159 ммоль), йодид меди (1.01 мг, 0.0053 ммоль), тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (1.84 мг, 0.00159 ммоль) та хлорид літію (0.5 M розчин у ТГФ, 0.318 мл, 0.159 ммоль) та PC нагрівають впродовж 2 год. при 100 °C за допомогою МХ випромінювання. Її фільтрують через набивку целіту та концентрують. Сирий продукт розводять
30 EtOAc та екстрагують водою, та очищують за допомогою преп. ВЕРХ за основних умов, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (3 мг, 11 %). PX-МС A: t_R =0.87 хвил.; [M+H]⁺ = 513.6.

а) 4-(6-((2-(2-Ціано-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-2-метоксифеніл трифторметансульфонат

35 7-Фтор-1-(2-((6-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)піримідин-4-іл)аміно)етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил (110 мг, 0.254 ммоль) та N-феніл-біс(трифторметансульфонімід) (97 мг, 0.266 ммоль) у ДХМ (1.75 мл) охолоджують до 0 °C та додають TEA (0.0392 мл, 0.279 ммоль). Суміш перемішують при 0 °C впродовж 30 хвил., потім дають досягнути КТ та перемішують впродовж ночі. Додають 1 н. NaOH та PC екстрагують за допомогою ДХМ, потім сушать над MgSO₄ та
40 концентрують у вакуумі. Очищення за допомогою ФХ (Hept:EtOAc) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (100 мг, 70 %). PX-МС A: t_R =0.89 хвил.; [M+H]⁺ = 565.99.

б) 7-Фтор-1-(2-((6-(4-гідрокси-3-метоксифеніл)піримідин-4-іл)аміно)-етил)-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил

45 Слідуючи загальній методиці A, використовуючи A.1.68 та 4-гідрокси-3-

метоксифенілборонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 434.03$.

Приклад 1051: {6-[4-Етоксис-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін

До розчину 6-(4-етоксис-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл)піримідин-4-олу (11.5 мг, 0.0396 ммоль) у MeCN (0.4 мл) послідовно додають ВОР (23.2 мг, 0.0515 ммоль) та DBU (0.00906 мл, 0.0594 ммоль) та РС перемішують при КТ впродовж 20 хвил. Додають 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-амін (А.1.25.1; 10.5 мг, 0.047 ммоль) та РС перемішують при 60 °С впродовж 60 год. Очищення сирової суміші за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (3 мг, 11 %). РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 495.02$.

а) 6-(4-Етоксис-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл)піримідин-4-ол

4-(4-Етоксис-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл)-6-метоксипіримідин (30 мг, 0.0986 ммоль) обробляють 4М HCl у діоксані (0.5 мл) та РС перемішують при 55-60 °С впродовж ночі. Її потім концентрують при зниженому тиску та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (кислотні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (12 мг, 42 %). РХ-МС А: $t_R=0.59$ хвил.; $[M+H]^+ = 291.04$.

б) 4-(4-Етоксис-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл)-6-метоксипіримідин

До розчину 3-етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонітрилу (72 мг, 0.276 ммоль) у толуолі (2.1 мл) додають триметилсилілазид (0.0544 мл, 0.413 ммоль) та оксид дибутилолова (6.86 мг, 0.0276 ммоль). РС перемішують при 110 °С впродовж ночі у запаяній трубці. Розчинник упарюють, потім залишок розчиняють у MeOH та доводять до pH=10 за допомогою 2М NaOH. Розчин завантажують на PE_AX картридж для виконання стандартного протоколу захоплення&вивільнення, що забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (43 мг, 51 %). РХ-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; $[M+H]^+ = 305.06$.

с) 3-Етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.3, використовуючи 3-етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)-тіофен-2-карбоксамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 262.14$.

д) 3-Етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)-тіофен-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.4, використовуючи 3-етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.73$ хвил.; $[M+H]^+ = 280.14$.

е) 3-Етоксис-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонова кислота

Суміш 4-хлор-6-метоксипіримідину (712 мг, 4.83 ммоль), А.1.68. (300 мг, 1.01 ммоль) та моногідрату ортофосфату калію (695 мг, 3.02 ммоль) у ДМФА (5 мл) та воді (0.109 мл, 6.04 ммоль) дегазують впродовж 15 хвил. Потім додають аддукт дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладій(II) - дихлорметан (82.2 мг, 0.101 ммоль) та розчин перемішують впродовж ночі при КТ. РС розподіляють між насич. водн. NaHCO₃ та EtOAc. Водний шар промивають два рази EtOAc, потім його доводять до pH=1 за допомогою 2М HCl та один раз екстрагують за допомогою AcOEt. Цей останній органічний шар додатково промивають (3х) сольовим розчином, сушать (MgSO₄), фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Hept до Hept/EtOAc 1:1) з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0.054 г, 19 %). РХ-МС А: $t_R=0.71$ хвил.; $[M+H]^+ = 280.96$.

Приклад 1052: 3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокситіофен-2-карбоксамідин

Суспензію 3-етоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонітрилу (50 мг, 0.111 ммоль), гідрохлориду гідроксиламіну (15.5 мг, 0.221 ммоль) та NaHCO₃ (23.3 мг, 0.277 ммоль) у воді (0.025 мл) та EtOH (0.45 мл) перемішують у запаяній трубці при 90 °С впродовж 2 год. Після досягнення КТ, РС розводять водою та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар потім два рази промивають сольовим розчином, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (hept/EtOAc 2:8), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг, 37 %). РХ-МС А: $t_R=0.71$ хвил.; $[M+H]^+ = 485.04$.

а) 3-Етоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-тіофен-2-карбонітрил

Суміш 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонітрилу (78 мг, 0.294 ммоль), 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-аміну (А.1.25.1; 65.2 мг, 0.294 ммоль) та ТЕА (0.123 мл, 0.881 ммоль) у iPrOH (1 мл) перемішують при 90 °С впродовж ночі. Суспензію розводять водою та тверду речовину відфільтровують, промивають водою, та потім сушать у

високому вакуумі, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (106 мг, 80 %). РХ-МС А: $t_R=0.97$ хвил.; $[M+H]^+ = 452.11$.

b) 5-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.3, використовуючи 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбоксамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.92$ хвил.; $[M+H]^+ = 266.01$.

c) 5-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.4, використовуючи 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 284.06$.

d) 5-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1051 e), використовуючи 4,6-дихлорпіримідин, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 285.05$.

15 Приклад 1053: 1-(3-Етоксид-5-(6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-етанол

Борогідрид натрію (4 мг, 0.106 ммоль) при КТ додають до розчину 1-(3-етоксид-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)етан-1-ону (8 мг, 0.0171 ммоль) у EtOH (0.5 мл), та РС перемішують при КТ впродовж 3 год., потім гасять шляхом додавання краплями ацетону та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept→hept/AcOEt 1:1), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (4.5 мг, 56 %). РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 471.06$.

a) 1-(3-Етоксид-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)етан-1-он

25 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1051, використовуючи 1-(3-етоксид-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)етан-1-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 469.09$.

b) 1-(3-Етоксид-5-(6-гідроксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)етан-1-он

30 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1051a, використовуючи 1-(3-етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)етан-1-он, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.67$ хвил.; $[M+H]^+ = 275.15$.

c) 1-(3-Етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-іл)етан-1-он

35 До розчину 3-етоксид-5-(6-метоксипіримідин-4-іл)тіофен-2-карбонітрилу (Приклад 1051c; 317 мг, 1.21 ммоль) у ТГФ (7.0 мл) краплями додають бромід метилмагнію (3М у ТГФ, 1.4 мл, 4.25 ммоль) при 0 °С, потім РС перемішують при КТ впродовж ночі. Суміш при 0 °С гасять 2 н. водним розчином HCl та перемішують при КТ впродовж ночі. Двофазну суміш доводять до pH 10-11 за допомогою 5 % водного NaOH та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічну фазу промивають сольовим розчином (2х), сушать над безводним MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (Hept→hept/AcOEt 1:1), отримуючи очікуваний продукт у вигляді жовтої твердої речовини (123 мг, 36 %). РХ-МС А: $t_R=0.88$ хвил.; $[M+H]^+ = 279.15$.

Приклад 1054: 3-(3-Етоксид-5-(6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он

45 Розчин 3-етоксид-5-(6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-N-гідрокситіофен-2-карбоксамідину (Приклад 1052; 18 мг, 0.0371 ммоль), 1,1'-карбонілдіімідазолу (9.04 мг, 0.0557 ммоль) та DBU (0.01 мл, 0.0656 ммоль) у діоксані (0.3 мл) перемішують при 90 °С впродовж 3 год. Після досягнення КТ, РС розводять ДХМ та промивають 2М HCl. Органічний шар відділяють на картриджі для фазового розділення та концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови) забезпечує одержання зазначеної у заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (7.6 мг, 40 %). РХ-МС А: $t_R=0.87$ хвил.; $[M+H]^+ = 510.97$.

Приклад 1055: 7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-фтороксетан-3-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил

55 До перемішуваної суспензії 7-фтор-1-(2-{6-[5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрилу (6 мг, 0.0129 ммоль) у ДХМ (0.2 мл) додають трифторид діетиламіносірки (0.01 мл, 0.0734 ммоль) при -78 °С. РС перемішують при -78 °С впродовж 50 хвил., потім дають нагрітися до КТ та гасять MeOH. РС концентрують, та залишок очищують за допомогою ФХ (Hept→Hept/EtOAc 6:4), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (5.5 мг, 91 %). РХ-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; $[M+H]^+ = 468.04$.

60 a) 7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-гідроксиоксетан-3-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-

метокси-1H-індол-2-карбонітрил

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи 1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метокси-1H-індол-2-карбонітрил (А.1.68.) та 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)тіофен-2-іл)оксетан-3-ол (А.2.135.), зазначену у заголовку сполуку

5 отримують у вигляді помаранчевої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 469.09$.

Приклад 1056: Складний метиловий ефір (4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метилкарбамінової кислоти

Суміш метил (4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)(метил)карбамату (36 мг, 0.0807 ммоль) у 4 н. HCl у діоксані
10 (0.75 мл, 2.6 ммоль) перемішують при КТ впродовж 50 год. Розчинник упарюють при зниженому тиску. Залишок розподіляють між ДХМ та насич. водн. NaHCO₃. Органічний шар відділяють та водний шар екстрагують за допомогою ДХМ. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білого порошку (17 мг, вихід 45 %).
15 РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 475.07$.

а) Метил (4-(6-((трет-бутоксикарбоніл)(2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)феніл)(метил)карбамат

Слідуючи методиці, описаній для А.1.68.1, використовуючи метил (4-(6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)(метил)карбамат та трет-бутил (2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1H-індол-1-іл)етил)карбамат (А.1.68.2), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-жовтої
20 твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=1.07$ хвил.; $[M+H]^+ = 575.09$.

б) Метил (4-(6-хлорпіримідин-4-іл)феніл)(метил)карбамат

До розчину 4-(6-хлорпіримідин-4-іл)-N-метиланіліну (86.1 мг, 0.361 ммоль) у ДХМ (3.1 мл) додають DIPEA (0.189 мл, 1.08 ммоль) та метилхлорформіат (0.0338 мл, 0.433 ммоль). РС
25 перемішують при КТ впродовж 45 хвил., потім розподіляють між водою (5 мл) та ДХМ (5 мл). Органічний шар відділяють, сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують досуха. Залишок очищують за допомогою ФХ (Гептан-EtOAc 7:3), отримуючи зазначений у заголовку продукт у вигляді білої твердої речовини (100 мг, кількісн.). РХ-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+H]^+ = 278.13$.

с) 4-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-N-метиланілін

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи 4,6-дихлорпіримідин та складний пінаколовий ефір 4-(метиламіно)фенілборонової кислоти, зазначену у заголовку сполуку
30 отримують у вигляді жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 220.15$.

Приклад 1057: 5-{6-[2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонова кислота

Суміш 2-(3,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-аміну (48 мг, 0.169 ммоль), 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 1052-d; 81 мг, 0.34 ммоль) та ТЕА (0.117 мл, 0.843 ммоль) у iPrOH (1.7 мл) перемішують при 90 °C впродовж 2 днів. РС
35 концентрують та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (13.5 мг, . РХ-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 488.80$.
40

а) 2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етан-1-амін

Слідуючи методиці, описаній для А.1.1.1, використовуючи 3,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді помаранчевого масла. РХ-МС А:
45 $t_R=0.58$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 282.02$.

б) 3,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1H-індол

До розчину 3,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1-(фенілсульфоніл)-1H-індолу (112 мг, 0.332 ммоль) у ТГФ (3 мл) додають фторид тетрабутиламонію (1 н. у ТГФ, 0.5 мл, 0.498 ммоль). РС
нагрівають із зворотним холодильником впродовж 6 год., потім охолоджують до КТ, розводять EtOAc (10 мл), промивають насиченим водним NaHCO₃ (10 мл) та сольовим розчином, сушать
50 над MgSO₄, фільтрують та концентрують досуха. Сирий продукт очищують за допомогою ФХ (EtOAc-Hept, від 0:1 до 1:9), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла (49 мг, 75 %). РХ-МС А: $t_R=0.82$ хвил.; без іонізації.

с) 3,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол

Слідуючи методиці, описаній для А.1.66.3, використовуючи 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневої
55 твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.96$ хвил.; $[M+H]^+ = 337.90$.

д) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1H-індол

До охолодженого льодом розчину 7-фтор-4-метоксиіндолін-2,3-діону (Приклад 776-f; 476 мг, 2.19 ммоль) у ТГФ (20 мл) краплями додають комплекс боран - ТГФ (розчин 1 н. у ТГФ, 8 мл, 8.11 ммоль). РС перемішують при 0 °C впродовж 1 год. та потім при КТ впродовж ночі. HCl 1 н.
60

краплями додають до досягнення pH 2. PC потім нейтралізують 2 н. NaOH. Додають EtOAc та два шари декантують. Водний шар ще один раз екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари два рази промивають водою, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують при зниженому тиску. Сиру суміш очищують за допомогою ФХ (EtOAc-Hept, від 0:1 до 1:4), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді зеленого масла (342 мг, 85 %). PX-МС А: $t_R=0.78$ хвил.; без іонізації.

Приклад 1058: 5-{6-[2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил-аміно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1057, використовуючи 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.89$ хвил.; $[M+H]^+ = 512.90$.

а) 5-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці А, використовуючи 4,6-дихлорпіримідин та 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонову кислоту (А.2.68.), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; $[M+MeCN]^+ = 349.91$.

Приклад 1059: 5-{6-[2-(2-Ціано-3,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1056, використовуючи 5-(6-((трет-бутоксикарбоніл)(2-(2-ціано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)-піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді не зовсім білої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.90$ хвил.; $[M+H]^+ = 523.93$.

а) 5-(6-((Трет-бутоксикарбоніл)(2-(2-ціано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонова кислота

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1056 а), використовуючи 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонову кислоту (Приклад 1058 а) та трет-бутил (2-(2-ціано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)карбамат, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-жовтої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=1.06$ хвил.; $[M+H]^+ = 623.97$.

б) Трет-бутил (2-(2-ціано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)-етил)-карбамат

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.2, використовуючи 3,7-дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді бежевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 352.09$.

с) 3,7-Дифтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1057 б), використовуючи 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-карбонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.83$ хвил.; без іонізації.

д) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-карбонітрил

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.3, використовуючи 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-карбоксамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді жовтої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.95$ хвил.; без іонізації.

е) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.4, використовуючи 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-карбонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-рожевої твердої речовини. PX-МС А: $t_R=0.80$ хвил.; $[M+H]^+ = 367.02$.

ф) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індол-2-карбонова кислота

н-Бутиллітій (1.6 М у гексанах, 3.06 мл, 4.89 ммоль) при -78°C краплями додають до розчину 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенілсульфоніл)-1Н-індолу (Приклад 1057 d), 1357 мг, 4.07 ммоль у ТГФ (39 мл) та PC перемішують при цій температурі впродовж 30 хвил. Потім додають надлишок сухого газоподібного CO_2 . Барботування продовжують впродовж 25 хвил. при -78°C . Потім охолоджуючу баню видаляють та суміш повільно нагрівають до КТ впродовж 30 хвил. Суміш концентрують досуха. Отриману білу тверду речовину розчиняють у воді (75 мл) та водний розчин промивають EtOAc (75 мл). Водний шар підкислюють (до pH=1) за допомогою 2 н. HCl. Його потім два рази екстрагують за допомогою EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані останні органічні шари сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують досуха, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-зеленої твердої речовини (1.5 г, кількісн.) PX-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[M+H]^+ = 368.01$.

Приклад 1060: [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(2Н-тетразол-5-іл)-4-трифторметилтіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-амін

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1051-b, використовуючи 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-

карбонітрил, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-коричневої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 519.04$.

а) 5-(6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонітрил

5 Суміш 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонітрилу (205 мг, 0.708 ммоль), 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етан-1-аміну (А.1.25.1., 157 мг, 0.708 ммоль) та ТЕА (0.296 мл, 2.12 ммоль, 3 екв.) у іPrOH (2.4 мл) перемішують при 90 °С впродовж ночі. Її потім розводять EtOAc, промивають два рази 1М HCl (рН 1) та один раз сольовим розчином. Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують та концентрують. Залишок розтирають у MeOH+Et₂O, отримуючи цільовий продукт у вигляді жовтої твердої речовини (201 мг, 60 %). РХ-МС А: $t_R=1.01$ хвил.; $[M+H]^+ = 476.01$.

б) 5-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонітрил

15 Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.3., використовуючи 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбоксамід, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.94$ хвил.; без іонізації.

с) 5-(6-Хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, описаній для А.1.64.4., використовуючи 5-(6-хлорпіримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонову кислоту (Приклад 1058-а), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.75$ хвил.; $[M+H]^+ = 307.97$.

20 Приклад 1061: 5-(6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл)-N-гідрокси-3-трифторметилтіофен-2-карбоксамід

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1052, використовуючи 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонітрил (Приклад 1060-а), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.81$ хвил.; $[M+H]^+ = 509.03$.

25 Приклад 1062: 3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-он

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1054, використовуючи 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-(трифторметил)тіофен-2-карбонітрил (Приклад 1060-а), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.91$ хвил.; $[M+H]^+ = 535.07$.

Приклад 1063: 4-{6-[2-(2-Ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-N-гідроксибензамід

35 Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1023, використовуючи 4-(6-((2-(2-ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-2-етокси-бензойну кислоту (Приклад 807), зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді білої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 491.18$.

Приклад 1064: 1-{2-[6-(1,4-Діоксо-1,2,3,4-тетрагідрофалазин-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил

40 Складний 2-етильовий ефір 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-фталевої кислоти (Приклад 965, 51.3 мг, 0.105 ммоль) суспендують у ДМФА (0.6 мл) та додають моногідрат гідразину (0.00814 мл, 0.21 ммоль). РС перемішують при 100 °С впродовж 2 год., потім розводять 0.4 мл ДМФА та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (29 мг, 59 %). РХ-МС А: $t_R=0.66$ хвил.; $[M+H]^+ = 472.06$.

45 Приклад 1065: 5-(3-Етоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-ізоксазол-3-ол

Моногідрат п-толуолсульфонової кислоти (3.29 мг, 0.0188 ммоль) додають при КТ до розчину 3-(3-етоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-3-оксо-N-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)-пропанаміду (11.5 мг, 0.0188 ммоль) у MeOH (0.3 мл). РС перемішують при КТ впродовж ночі, та при 55 °С впродовж 1 дн. Її очищують за допомогою преп. ВЕРХ (кислотні умови), отримуючи продукт у вигляді бежевої твердої речовини (1.4 мг, 15 %). РХ-МС А: $t_R=0.79$ хвил.; $[M+H]^+ = 509.92$.

а) 3-(3-Етоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-3-оксо-N-((тетрагідро-2Н-піран-2-іл)окси)пропанамід

55 До розчину етил 3-(3-етоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-3-оксопропанату (100 мг, 0.185 ммоль) у NMP (1.6 мл) послідовно додають О-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)гідроксиамін (45.1 мг, 0.37 ммоль) та DMAP (22.6 мг, 0.185 ммоль) при КТ. РС потім перемішують при 85 °С у запаяній трубці впродовж 60 год. Після досягнення КТ, РС розподіляють між 0.5М HCl та EtOAc. Органічний шар промивають

сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Нерт до Нерт/ЕтОАс 1:9), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (32 мг, 38 %). РХ-МС А: $t_R=0.84$ хвил.; $[M+H]^+ = 612.15$.

б) Етил 3-(3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)-3-оксопропаноат

До розчину 3-етокси-5-(6-[[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл]-тіофен-2-карбонової кислоти (Приклад 258, 100 мг, 0.213 ммоль) у MeCN (2 мл) при КТ додають CDI (35.5 мг, 0.213 ммоль). PC перемішують впродовж 45 хвил. Одночасно, суспензію етилмалонату калію (76 мг, 0.446 ммоль), хлориду магнію (50.6 мг, 0.531 ммоль) та TEA (0.0949 мл, 0.68 ммоль) у MeCN (1 мл) перемішують впродовж 40 хвил. при КТ під N_2 . Потім суспензію імідазоліду додають до суспензії малонату, та PC перемішують впродовж 1 год. 30 хвил. при $70^\circ C$. Її потім розподіляють між EtOAc та 1 M HCl. Органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та упарюють, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді помаранчевої твердої речовини (103 мг, 90 %). РХ-МС А: $t_R=0.93$ хвил.; $[M+H]^+ = 541.10$.

Приклад 1066: 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-піридин-2-ілтіофен-2-карбонова кислота

Тріс(дибензиліденацетон)дипаладій(0) (1.7 мг, 0.00185 ммоль) та XPhos (3.64 мг, 0.00741 ммоль) суспендують у ТГФ (1 мл) під аргоном. PC перемішують впродовж 10 хвил. при $65^\circ C$. При КТ додають метил 3-хлор-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксилат (44 мг, 0.0926 ммоль) та PC перемішують впродовж 15 хвил. при $65^\circ C$, потім охолоджують до КТ. Краплями додають 2-піридилбромід цинку (розчин 0.5 M у ТГФ, 0.278 мл, 0.139 ммоль) та PC перемішують впродовж 5 год. при $65^\circ C$. PC фільтрують через скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр, промивають ТГФ. Фільтрат концентрують потім розчиняють у ДМФА та очищують за допомогою преп. ВЕРХ (основні умови), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3 мг, 6 %). РХ-МС А: $t_R=0.76$ хвил.; $[M+H]^+ = 504.15$.

а) Метил 3-хлор-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)-етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбоксилат

У МХ пробірку завантажують 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.25., 100 мг, 0.299 ммоль), 4-хлор-5-(метоксикарбоніл)тіофен-2-боронову кислоту (132 мг, 0.597 ммоль), 2M Na_2CO_3 (0.45 мл, 0.896 ммоль), та DME (2 мл). PC дегазують за допомогою N_2 . Додають комплекс $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II) з CH_2Cl_2 (24.4 мг, 0.0299 ммоль), пробірку закривають ковпачком та нагрівають при $70^\circ C$ впродовж ночі. PC фільтрують через скляний мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр Ватмана, промивають EtOAc, потім промивають насич. водн. $NaHCO_3$. Водн. шар повторно екстрагують 2X за допомогою EtOAc. Об'єднану органіку сушать ($MgSO_4$) та концентрують при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою ФХ (Н:ЕЕ, від 100:0 до 50:50), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді бежевого порошку (30 мг, 30 %). РХ-МС А: $t_R=0.95$ хвил.; $[M+H]^+ = 475.10$.

Приклад 1067: [6-(4-Етиламінотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін

Слідуючи загальній методиці В, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.25.) та метил 3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат (А.2.157.), зазначену у заголовку сполуку отримують після спонтанного декарбоксилювання. РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 426.19$.

Слідуючи методу, описаному для Прикладу 1067, сполуки Прикладів 1068 – 1070, перераховані у таблиці 15 нижче, отримують, використовуючи підходящий алкілюючий агент.

Таблиця 15

Приклади 1068-1070

1068	[6-(4-Етиламінотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.74 (A)	410.12
1069	[6-(4-Етиламінотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.74 (A)	410.17
1070	[6-(4-Етиламінотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін	0.71 (A)	426.17

Приклад 1071: N-Етил-N-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-іл)-формамід

Слідуючи загальній методиці В, використовуючи 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (А.1.25.) та метил 3-(N-етил-2,2,2-трифторацетамідо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)тіофен-2-карбоксилат (А.2.157.), при очищенні за допомогою кислотної (мурашина кислота/вода та MeCN) преп. РХМС та наступної сушки у високому вакуумі при 50 °С спостерігають спонтанне декарбоксилювання та формілювання з одержанням зазначеної у заголовку сполуки. РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; $[M+H]^+ = 454.14$.

Приклад 1072: N-(3-Етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-формамід

Суміш 6-(5-аміно-4-етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-аміну (20 мг, 0.0453 ммоль), етилформіату (0.15 мл, 1.83 ммоль) та TEA (0.0189 мл, 0.136 ммоль) перемішують у запаяній трубці при 85 °С впродовж ночі. Її потім розводять EtOAc та два рази промивають сольовим розчином. Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Нерт до Нерт/EtOAc 3:7), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-помаранчевої твердої речовини (7.6 мг, 36 %). РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 470.08$.

а) 6-(5-Аміно-4-етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін

Розчин трет-бутил (3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)карбамату (25 мг, 0.0462 ммоль) у 4М HCl у діоксані (1 мл) перемішують при КТ впродовж 2 год. 30 хвил., потім розчинники упарюють при зниженому тиску. Залишок розводять EtOAc та промивають два рази насич. $NaHCO_3$ та один раз сольовим розчином. Органічний шар сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують, отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг, 94 %). РХ-МС А: $t_R=0.74$ хвил.; $[M+H]^+ = 442.15$.

б) Трет-бутил (3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)карбамат

3-Етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)-піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонову кислоту (Приклад 258, 500 мг, 1.06 ммоль) суспендують у трет-бутанолі (3.6 мл) та під азотом послідовно додають дифенілфосфорилазид (0.241 мл, 1.08 ммоль) та TEA (0.15 мл, 1.07 ммоль) при КТ. РС перемішують при 90 °С впродовж ночі. Додають дифенілфосфорилазид (0.241 мл, 1.08 ммоль) та TEA (0.15 мл, 1.07 ммоль) та перемішування продовжують при 90 °С впродовж 4 год. РС потім розводять насич. водн. $NaHCO_3$ та екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар два рази промивають сольовим розчином, сушать над $MgSO_4$, фільтрують та концентрують. Залишок очищують за допомогою ФХ (від Нерт до Нерт/EtOAc 50:50), отримуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (325 мг, 25 %). РХ-МС А: $t_R=0.86$ хвил.; $[M+H]^+ = 542.16$.

Приклад 1073: N-(3-Етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-пропіонамід

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1023, використовуючи 6-(5-аміно-4-етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (Приклад 1072-а) та пропіонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.77$ хвил.; $[M+H]^+ = 498.00$.

Приклад 1074: N-(3-Етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-3-гідроксипропіонамід

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1023, використовуючи 6-(5-аміно-4-етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)піримідин-4-амін (Приклад 1072-а) та 3-гідроксипропіонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді коричневої твердої речовини. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 513.84$.

Приклад 1075: (3-Етоксидіфеніл-2-іл)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно)-піримідин-4-іл)-тіофен-2-іл)-сечовина

Слідуючи методиці, описаній для Прикладу 1072-б, використовуючи амонієву сіль 3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-карбонової кислоти, отримують трет-бутил (3-етокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)тіофен-2-іл)карбамат (Приклад 1072-б), та потім зазначену у заголовку сполуку. РХ-МС А: $t_R=0.70$ хвил.; $[M+H]^+ = 485.10$.

Приклад 1076: 2-(6-((2-(2-Ціано-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-1-іл)етил)-аміно)піримідин-4-іл)-1Н-індол-6-карбонова кислота

Слідуючи загальній методиці В, використовуючи 1-(2-((6-хлорпіримідин-4-іл)аміно)етил)-7-фтор-4-метокси-1Н-індол-2-карбонітрил (А.1.68.) та 2-(тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індол-6-карбонову кислоту, зазначену у заголовку сполуку отримують у вигляді світло-жовтого порошку. PX-MC E: $t_R=0.64$ хвил.; $[M+H]^+ = 471.03$.

5 II. Біологічні аналізи

Сполуки даного винаходу можуть бути додатково охарактеризовані у відношенні їх загальних фармакокінетичних та фармакологічних властивостей, використовуючи загальноприйняті аналізи, добре відомі у даній галузі техніки, такі як аналізи ангиогенезу або аналізи інгібування росту пухлини, або, наприклад, у відношенні їх біодоступності у різних видів (таких як щур або собака); або у відношенні їх властивостей відносно лікарської безпеки та/або токсикологічних властивостей, з використанням загальноприйнятих аналізів, добре відомих у даній галузі, наприклад, що відносяться до інгібування ферменту цитохрому Р450 та залежного від часу інгібування, активації рецептору прегнана Х (PXR), зв'язування глутатіону, або фототоксичної поведінки.

15 Аналіз інгібування росту пухлини

EMT-6 мишача пухлинна модель

Лінію клітин EMT-6 формували із трансплантованої мишачої карциноми молочної залози, яка виникла у миші BALB/cCRGL після імплантації гіперпластичного альвеолярного вузлика молочної залози (Volence FJ, та ін., J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44), отриманого з ATCC (американська колекція типових культур, Манассас, Вірджинія, США).

EMT-6 пухлинні клітини вирощують у вигляді моношару при 37 °C у вологій атмосфері (5 % CO₂, 95 % повітря) у RPMI 1640, що містить 2 мМ L-глутаміну та доповнений 10 % фетальною бичачою сироваткою. Для експериментального використання, пухлинні клітини відділяють від колби для культур за допомогою трипсину. Клітини підраховують у гемоцитометрі та їхню життєздатність оцінюють шляхом витиснення трипанового синього.

Пухлини індукують у самок мишей BALB/c або шляхом підшкірної ін'єкції 1×10^6 EMT-6 клітин у 200 мкл RPMI 1640 у правий бік, або шляхом ін'єкції 2.5×10^5 EMT-6 клітин у 50 мкл RPMI1640 у жирову тканину молочної залози. Для останньої ін'єкції, самок мишей BALB/c анестезують ізофлураном та над бічним відділом грудної клітки на шкірі виконують 5 мм розріз із метою оголити жирову тканину молочної залози. Після ін'єкції пухлинних клітин до грудної поверхні злегка притискають зволожений 95 % етанолом ватний тампон з метою умертвити пухлинні клітини, які можуть просочитися з місця ін'єкції. Шкіру мишей закривають за допомогою хірургічних ниток 4-0 Crinerge.

Щодня спостерігають за поведінкою та виживаністю тварин, та два рази на тиждень вимірюють масу тіла та ріст пухлини. Розміри пухлин вимірюють за допомогою штангенциркуля, та об'єми пухлин розраховують за наступною формулою: об'єм пухлини = (ширина² x довжина)/2.

Коли об'єми пухлин досягають діапазону між 60 та 100 мм³ (в залежності від експерименту), починають лікування антагоністами EP2 та/або EP4, причому сполуку дають щодня впродовж щонайменше 3 тижнів.

Масу пухлини вимірюються наприкінці дослідження.

Біологічні аналізи in vitro

Антагоністичну активність сполук формули (I) на EP2 та EP4 рецептори визначають у відповідності з наступним експериментальним методом.

У аналізі використовують PathHunter™ HEK 293 PTGER2 та PTGER4 b-аррестинові клітинні лінії від DiscoverX. Система основана на процедурі комплементування фрагментів ферменту. Два комплементарні фрагменти ферменту b-галактозидази експресують у стабільно трансфікованих клітинах. Більшу частину b-гал, що називається АФ - акцептором ферменту, конденсують із С-кінцем b-аррестину 2. Менший фрагмент, що називається ProLink™ маркером, конденсують із PTGER2 (EP2) або PTRGER4 (EP4) по С-кінцю. При активації, b-аррестин рекрутується, що запускає взаємодію ProLink та АФ, дозволяючи комплементування двох фрагментів b-гал та утворення функціонального ферменту, який здатний гідролізувати субстрат та генерувати хемілюмінесцентний сигнал.

Аналіз на основі hEP2 b-аррестину:

HEK 293 PTGER2 b-аррестинові клітини (DiscoverX 93-021-4C1) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: DMEM+Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Висівають 5000 клітин на лунку 384-лункового планшету (білий з білим дном, Greiner 781080) у 20 мкл CP на лунку. Планшет інкубують при 37 °C, 5 % CO₂ впродовж 24 годин.

Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 мМ у ДМСО, та серійно

розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 10 мкМ - 2 нМ або 1 мкМ - 0.2 нМ).

PGE2 (Сауман 14010, базовий розчин: 10 мМ у ДМСО) використовують як агоніст при кінцевій концентрації 5 мкМ, що відповідає EC₈₀.

5 П'ять мікролітрів розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 15 хвилин при 37 °С. Потім п'ять мікролітрів PGE2 (кінцева конц. 5 мкМ) переносять у аналітичний планшет. Планшет інкубують 120 хвилин при 37 °С.

10 Компоненти набору PathHunter Glo Detection Kit відтаюють та змішують у відповідності з інструкціями виробника: 1 частина субстрату Galacton Star з 5 частинами розчину Emerald IITM, та 19 частинами аналітичного буферу PathHunter Cell, відповідно. Дванадцять мкл реагенту переносять на аналітичний планшет та інкубують впродовж 1 години при кімнатній температурі у темноті. Імпульси люмінесценції зчитують на рідері BMG Fluostar Optima у відповідності з інструкціями виробника.

15 Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове значення активності у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього \pm STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторях).

IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

20 Аналіз на основі hEP4 b-аррестину:

HEK 293 PTGER4 b-аррестиніві клітини (DiscoverX 93-030-4C1) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: DMEM+Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Висівають 5000 клітин на лунку 384-лункового планшета (білий з білим дном, Greiner 781080) у 20 мкл на лунку CP. Планшет інкубують при 37 °С, 5 % CO₂ впродовж 24 годин.

25 Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 мМ у ДМСО, та серійно розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 10 мкМ – 2 нМ або 1 мкМ - 0.2 нМ).

30 PGE2 (Сауман 14010, базовий розчин: 100 мкМ у ДМСО) використовують у якості агоніста при кінцевій концентрації 20 нМ, що відповідає EC₈₀.

П'ять мікролітрів розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 15 хвилин при 37 °С. Потім п'ять мікролітрів PGE2 (кінцева конц. 20 нМ) переносять у аналітичний планшет. Планшет інкубують впродовж 120 хвилин при 37 °С.

35 Компоненти набору PathHunter Glo Detection Kit відтаюють та змішують у відповідності з інструкціями виробника: 1 частина субстрату Galacton Star Substrate з 5 частинами розчину Emerald IITM Solution, та 19 частинами аналітичного буферу PathHunter Cell, відповідно. Дванадцять мкл реагенту переносять на аналітичний планшет та інкубують впродовж 1 години при кімнатній температурі у темноті. Імпульси люмінесценції зчитують на рідері BMG Fluostar Optima у відповідності з інструкціями виробника.

40 Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове значення активності у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього \pm STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторях).

45 IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

Антагоністичну активність сполук формули (I) на EP2 та EP4 рецептори також визначають у відповідності з наступним експериментальним методом.

50 Використовують лінії людських пухлинних клітин, ендогенно експресуючих або EP4, або EP2, та контролюють накопичення cAMP у клітинах при PGE₂ стимуляції. Клітини SF295 гліобластоми експресують високі ендогенні рівні EP2 та не експресують EP4, у той час як клітини BT549 раку молочної залози експресують високі ендогенні рівні EP4 та дуже низькі рівні EP2.

55 Як метод детектування cAMP використовували HTRF (гомогенна флуоресценція з розділенням у часі), працюючи з набором Cisbio (HTRF cAMP dynamic 2 kit, 20'000 тестів, Cisbio Cat. #62AM4PEC), який оснований на конкурентному імуноаналізі з використанням криптанміченого анти-cAMP антитіла та d2-міченого cAMP. Нативний cAMP, який продукується клітинами, або немічений cAMP (для стандартної кривої) конкурує з екзогенно доданим d2-міченим cAMP (акцептор) за зв'язування з моноклональним антитілом анти-cAMP-Eu3+ криптан (донор). Сигнал FRET (резонансний перенос енергії флуоресценції) отримують тільки у тому

випадку, якщо мічене анти-cAMP антитіло зв'язує d2 мічений cAMP, таким чином, спеціальний сигнал (тобто перенос енергії) обернено пропорційний концентрації cAMP у стандарті або зразку.

Аналіз на основі hEP2 cAMP:

5 SF295 клітини (NCI/№ 0503170) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Клітини підраховують, промивають та ресуспендують у аналітичному буфері (АБ; HBSS, 20 мМ HEPES, 0.2 % BSA; 2 мМ IBMX). 4'000 клітин у 5 мкл АБ висівають на лунку невеликого об'єму 384-лункового планшету (чорний із плоским дном, Greiner 784076).

Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 мМ у ДМСО, та серійно розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 30 мкМ - 0.4 нМ; 30 мкМ - 0.015 нМ або 1 мкМ - 0.01 нМ).

15 PGE₂ (Сауман 14010, базовий розчин: 75 мкМ у ДМСО) використовують як агоніст при кінцевій концентрації 75 нМ, що відповідає EC₈₀.

2.5 мікролітра розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 45 хвилин при кімнатній температурі. Слідом за цим у аналітичний планшет переносять 2.5 мікролітра PGE₂ (кінцева конц. 75 нМ). Планшет інкубують 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають п'ять мкл кожного реагенту, донора (анти-cAMP криптан) та акцептора (cAMP-d2), та планшет інкубують ще годину при кімнатній температурі у темноті та потім зчитують з використанням рідера BMG LABTECH PHERAstar (збудження: 337 нм, емісія: 620 та 665 нм).

25 Отримані дельта F (флуоресценція) значення (665 нм/620 нм) перераховують у % cAMP значення з використанням вимірювань cAMP калібратору, що поставляється у комплекті. Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове cAMP у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього \pm STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторях).

30 IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

Аналіз на основі hEP4 cAMP:

35 BT549 клітини (NCI/№ 0507282) відділяють від чашок для культивування буфером для дисоціації клітин (Invitrogen, 13151-014), та збирають у середовищі для росту (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875) /10 % FCS, 1 % пеніцилін/стрептоміцин). Клітини підраховують, промивають та ресуспендують у аналітичному буфері (АБ; HBSS, 20 мМ HEPES, 0.2 % BSA; 2 мМ IBMX). 4'000 клітин у 5 мкл АБ висівають на лунку невеликого об'єму 384-лункового планшету (чорний із плоским дном, Greiner 784076).

40 Базові розчини тестуємих сполук готують із концентрацією 10 мМ у ДМСО, та серійно розводять у ДМСО до концентрацій, необхідних для кривої залежності "доза інгібування-ефект" (інтервал тестуємих концентрацій: 30 мкМ - 0.4 нМ; 30 мкМ - 0.015 нМ або 1 мкМ - 0.01 нМ).

PGE₂ (Сауман 14010, базовий розчин: 6 мкМ у ДМСО) використовують як агоніст при кінцевій концентрації 6 нМ, що відповідає EC₈₀.

45 2.5 мікролітра розведених сполук переносять у аналітичний планшет. Планшет попередньо інкубують впродовж 45 хвилин при кімнатній температурі. Слідом за цим у аналітичний планшет переносять 2.5 мікролітра PGE₂ (кінцева конц. 6 нМ). Планшет інкубують впродовж 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають п'ять мкл кожного реагенту, донора (анти-cAMP криптан) та акцептора (cAMP-d2), та планшет інкубують ще годину при кімнатній температурі у темноті та потім зчитують з використанням рідера BMG LABTECH PHERAstar (збудження: 337 нм, емісія: 620 та 665 нм).

50 Отримані дельта F (флуоресценція) значення (665 нм/620 нм) перераховують у % cAMP значення з використанням вимірювань cAMP калібратора, що поставляється у комплекті. Для кожної концентрації сполуки розраховують відсоткове cAMP у порівнянні з контрольним значенням ДМСО у вигляді середнього \pm STDEV (кожну концентрацію вимірюють у двох повторях).

55 IC₅₀ значення та криві генерують за допомогою програмного забезпечення XLfit (IDBS), використовуючи модель Dose-Response One Site model 203. Коли сполуки були виміряні декілька разів, наведені середні значення.

Значення антагоністичної активності ілюстративних сполук представлені у таблиці 16:

Таблица 16

Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]
1	50	616	271	5	153	541	19	25	811	3	20
2	267	251	272	8	716	542	44	522	812	2	976
3	100	769	273	1	67	543	990	250	813	2	3
4	22	412	274	1	43	544	47	178	814	7	2
5	5	629	275	1	25	545	29	119	815	8	7
6	3	911	276	65	885	546	16	57	816	24 (*)	15 (*)
7	98	556	277	17	416	547	63	232	817	4	5
8	9	333	278	9	999	548	6	61	818	2	1
9	6	108	279	22	313	549	131	865	819	7	2
10	69	691	280	16	652	550	33	573	820	6	2
11	20	124	281	27	435	551	5	339	821	4	2
12	11	144	282	11	294	552	26	118	822	6	5
13	14	428	283	17	132	553	102	192	823	5	5
14	4	82	284	34	824	554	56	65	824	8	7
15	62	542	285	47	691	555	23	28	825	14	8
16	9	202	286	31	268	556	54	418	826	13	8
17	12	174	287	183	963	557	5	78	827	16	7
18	27	123	288	19	714	558	16	111	828	10	11
19	17	99	289	53	299	559	4	247	829	15	12
20	94	328	290	28	102	560	7	107	830	3	12
21	42	287	291	41	104	561	102	374	831	19	17
22	78	369	292	52	397	562	359	547	832	5	25
23	3	143	293	19	113	563	111	601	833	62	27
24	94	895	294	8	10	564	75	317	834	15	28
25	27	616	295	12	950	565	77	434	835	19	31
26	9	975	296	7	259	566	46	537	836	7	32
27	10	90	297	539	814	567	17	89	837	28	39
28	17	249	298	19	249	568	1	118	838	4	41
29	18	575	299	10	81	569	17	77	839	3	44
30	34	243	300	40	494	570	773	309	840	48	47
31	24	543	301	103	358	571	149	511	841	25	61
32	26	162	302	33	145	572	18	45	842	13	94
33	3	678	303	33	322	573	7	21	843	11	111
34	16	123	304	2	12	574	33	208	844	5	142
35	15	952	305	297	566	575	22	52	845	7	215
36	5	219	306	408	207	576	399	355	846	24	221
37	34	436	307	25	47	577	114	118	847	35	309
38	5	39	308	383	429	578	9	52	848	20	321
39	19	515	309	11	86	579	11	41	849	39	589
40	86	392	310	39	415	580	4	32	850	2	79
41	101	91	311	4	232	581	5	33	851	18	28
42	21	494	312	44	85	582	50	161	852	12	22
43	11	44	313	7	110	583	10	65	853	5	1
44	5	240	314	15	303	584	39	148	854	232	193
45	14	75	315	46	268	585	31	203	855	6	3
46	29	970	316	245	906	586	729	865	856	8	52
47	18	136	317	320	873	587	2	106	857	58	212
48	24	351	318	338	894	588	2	92	858	22	4
49	4	235	319	10	296	589	228	707	859	6	60
50	1	161	320	68	345	590	18	178	860	421	121
51	3	143	321	72	439	591	33	294	861	5	2
52	221	583	322	55	295	592	13	39	862	90	194
53	98	350	323	18	708	593	157	435	863	5	3

Таблиця 16 (продовження)

Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]
54	125	305	324	4	23	594	190	42	864	3	5
55	63	570	325	159	968	595	10	73	865	7	5
56	151	698	326	18	224	596	10	222	866	8	5
57	16	113	327	482	629	597	175	719	867	8	6
58	22	477	328	62	570	598	2	336	868	1	7
59	213	485	329	27	653	599	13	196	869	2	8
60	85	290	330	102	667	600	14	319	870	8	12
61	98	518	331	98	829	601	12	122	871	2	16
62	11	32	332	5	588	602	163	805	872	12	18
63	26	227	333	15	483	603	41	15	873	77	18
64	47	231	334	28	603	604	16	325	874	4	19
65	41	697	335	56	468	605	48	829	875	4	26
66	21	189	336	46	199	606	8	186	876	4	32
67	10	59	337	89	308	607	25	111	877	5	34
68	24	388	338	858	357	608	24	126	878	1	22
69	29	94	339	5	989	609	10	42	879	4	36
70	33	145	340	5	645	610	22	139	880	2	42
71	86	758	341	42	396	611	4	56	881	5	41
72	45	28	342	5	621	612	8	79	882	11	55
73	214	970	343	15	728	613	4	221	883	7	63
74	45	916	344	34	319	614	12	193	884	10	84
75	7	95	345	89	164	615	2	39	885	40	89
76	21	651	346	56	50	616	5	85	886	42	125
77	8	89	347	11	239	617	60	952	887	89	177
78	20	557	348	5	76	618	24	395	888	41	472
79	11	197	349	26	301	619	9	249	889	1	35
80	238	713	350	6	993	620	6	561	890	2	23
81	44	86	351	52	688	621	34	57	891	6	3
82	193	968	352	49	481	622	732	303	892	1	24
83	48	158	353	13	213	623	45	130	893	42	118
84	89	310	354	32	772	624	48	501	894	23	10
85	74	392	355	48	134	625	16	70	895	20	66
86	12	873	356	15	165	626	51	356	896	2	34
87	121	885	357	54	272	627	48	197	897	380	453
88	54	185	358	369	731	628	89	254	898	41	123
89	115	132	359	34	500	629	26	98	899	5	16
90	7	461	360	75	372	630	6	142	900	26	22
91	32	144	361	67	678	631	14	320	901	7	76
92	48	358	362	3	281	632	4	112	902	3	8
93	183	475	363	1	474	633	60	750	903	4	69
94	30	299	364	84	543	634	27	196	904	1	49
95	59	167	365	25	409	635	50	186	905	22	5
96	17	572	366	22	262	636	68	255	906	30	3
97	177	527	367	14	961	637	25	54	907	24	12
98	7	230	368	63	360	638	61	33	908	17	33
99	113	123	369	87	238	639	23	37	909	3	14
100	11	202	370	35	992	640	483	430	910	23	10
101	37	548	371	70	875	641	114	153	911	7	27
102	142	597	372	260	381	642	11	22	912	4	29
103	13	58	373	79	183	643	294	706	913	13	5
104	24	44	374	53	67	644	6	54	914	32	68
105	34	934	375	20	57	645	9	16	915	12	27
106	44	698	376	50	184	646	48	312	916	20	18

Таблиця 16 (продовження)

Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]
107	5	46	377	51	697	647	146	302	917	24	35
108	1	15	378	340	449	648	195	893	918	26	73
109	49	955	379	63	354	649	13	768	919	10	3
110	3	46	380	58	677	650	93	443	920	39	68
111	31	166	381	3	84	651	166	257	921	6	9
112	4	69	382	27	359	652	60	136	922	19	19
113	8	57	383	17	147	653	428	527	923	20	42
114	4	27	384	13	60	654	26	313	924	224	308
115	56	742	385	183	468	655	152	191	925	83	155
116	19	382	386	40	559	656	52	89	926	4	20
117	1	114	387	2	556	657	71	189	927	31	3
118	612	933	388	34	963	658	24	287	928	37	45
119	18	941	389	26	734	659	6	54	929	20	33
120	6	495	390	38	146	660	16	303	930	4	2
121	5	765	391	2	3	661	4	39	931	35 (*)	14 (*)
122	9	974	392	7	97	662	8	136	932	14	3
123	30	158	393	9	745	663	13	53	933	12	4
124	7	151	394	15	296	664	4	95	934	16	31
125	8	932	395	24	137	665	2	13	935	7	4
126	128	928	396	1	65	666	7	40	936	18	8
127	4	192	397	1	20	667	2	17	937	21	13
128	16	417	398	3	178	668	8	22	938	38	29
129	48	622	399	17	483	669	2	644	939	15	17
130	4	78	400	6	418	670	8	406	940	10	3
131	23	402	401	19	182	671	2	136	941	11 (*)	29 (*)
132	43	277	402	10	159	672	1	3	942	3	6
133	29	990	403	20	128	673	2	3	943	4	2
134	1	174	404	96	448	674	2	6	944	16	7
135	96	288	405	18	356	675	4	7	945	9	2
136	5	48	406	47	266	676	3	9	946	54	10
137	2	897	407	15	636	677	2	12	947	30	16
138	7	567	408	4	3	678	33	40	948	50	45
139	28	939	409	345	146	679	20	95	949	7	14
140	11	476	410	51	390	680	56	113	950	18	42
141	20	992	411	20	443	681	14	247	951	15	27
142	16	588	412	36	79	682	12	251	952	5	21
143	5	658	413	29	55	683	6	162	953	5	21
144	3	658	414	35	199	684	36	471	954	15	41
145	8	302	415	53	153	685	6	109	955	13	19
146	8	334	416	14	99	686	239	842	956	21	37
147	16	109	417	28	396	687	91	778	957	56	54
148	7	943	418	74	691	688	80	680	958	13	18
149	10	605	419	90	403	689	211	558	959	3	137
150	54	458	420	95	93	690	5	35	960	9	4
151	8	808	421	60	342	691	4	177	961	12	34
152	3	786	422	34	148	692	7	64	962	3	11
153	202	739	423	44	35	693	20	234	963	194	126
154	1	628	424	31	257	694	49	120	964	41	22
155	55	251	425	73	521	695	4	999	965	53	43
156	78	93	426	17	759	696	42	131	966	14	31
157	27	590	427	85	240	697	15	77	967	6	17
158	39	163	428	11	164	698	21	79	968	4	15
159	4	75	429	25	775	699	9	63	969	56	25

Таблиця 16 (продовження)

Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]
160	48	204	430	9	88	700	7	44	970	31	27
161	396	993	431	51	191	701	15	24	971	39	24
162	3	4	432	21	117	702	165	225	972	6	18
163	111	842	433	61	108	703	34	140	973	15	49
164	113	520	434	49	318	704	47	177	974	36	84
165	19	230	435	13	159	705	21	80	975	44	55
166	131	733	436	46	787	706	10	55	976	194	317
167	6	333	437	15	201	707	38	57	977	5	6
168	146	995	438	64	106	708	36	704	978	1	16
169	8	543	439	19	272	709	14	535	979	4	15
170	1	350	440	57	905	710	15	373	980	21	12
171	112	231	441	11	113	711	16	429	981	59	58
172	54	536	442	12	234	712	11	703	982	18	3
173	5	894	443	175	487	713	73	267	983	248	244
174	27	405	444	7	94	714	72	958	984	8	28
175	6	529	445	5	235	715	16	240	985	25	14
176	36	71	446	16	8	716	12	510	986	9	66
177	19	167	447	28	27	717	242	527	987	44	67
178	18	168	448	46	508	718	45	593	988	51	197
179	20	880	449	4	242	719	223	389	989	67	62
180	3	16	450	9	117	720	10	150	990	3	19
181	173	864	451	2	240	721	18	60	991	142	540
182	56	141	452	34	468	722	32	80	992	27	35
183	49	637	453	31	904	723	37	287	993	80	344
184	15	170	454	14	445	724	57	206	994	7	6
185	30	302	455	74	154	725	6	58	995	13	52
186	7	124	456	233	944	726	41	388	996	39	99
187	20	198	457	888	480	727	34	238	997	58	143
188	17	43	458	25	74	728	36	109	998	48	686
189	19	106	459	62	739	729	45	783	999	30	23
190	53	193	460	4	146	730	30	489	1000	35	79
191	13	38	461	24	224	731	36	276	1001	6	7
192	23	287	462	61	842	732	41	341	1002	20	31
193	4	39	463	252	741	733	88	809	1003	55	131
194	10	172	464	15	459	734	95	465	1004	117	144
195	260	534	465	17	75	735	93	620	1005	18	55
196	12	224	466	33	229	736	39	399	1006	131	450
197	32	751	467	387	994	737	25	156	1007	24	67
198	96	299	468	59	264	738	63	177	1008	234	507
199	102	166	469	68	667	739	43	450	1009	20	11
200	37	111	470	63	735	740	183	655	1010	3	7
201	232	389	471	2	29	741	37	505	1011	120	228
202	16	105	472	5	66	742	130	753	1012	5	37
203	14	324	473	538	646	743	10	315	1013	14	17
204	31	182	474	22	224	744	8	251	1014	7	351
205	44	334	475	54	259	745	25	840	1015	15	18
206	88	740	476	18	48	746	10	869	1016	5	5
207	19	645	477	122	574	747	3	318	1017	7	31
208	11	102	478	11	665	748	70	170	1018	94	69
209	3	123	479	127	233	749	81	425	1019	485	167
210	472	991	480	26	75	750	16	91	1020	2	29
211	2	394	481	61	112	751	8	105	1021	2	39
212	1	173	482	686	986	752	85	633	1022	4	18

Таблиця 16 (продовження)

Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]
213	3	204	483	4	98	753	101	548	1023	8	1
214	38	786	484	1	117	754	32	234	1024	14	2
215	139	972	485	3	245	755	41	452	1025	33	6
216	2	22	486	91	325	756	85	194	1026	21	1
217	25	381	487	49	76	757	44	345	1027	39	3
218	18	519	488	70	219	758	32	113	1028	9	2
219	41	454	489	25	103	759	55	760	1029	4	6
220	18	216	490	17	165	760	90	795	1030	15	3
221	9	902	491	765	707	761	40	161	1031	3	19
222	42	232	492	63	626	762	98	304	1032	10	14
223	8	702	493	21	119	763	25	139	1033	7	37
224	4	20	494	25	618	764	8	815	1034	5	17
225	25	124	495	21	350	765	13	403	1035	2	29
226	18	263	496	8	99	766	57	80	1036	24	20
227	2	22	497	11	168	767	20	251	1037	60	100
228	4	35	498	20	609	768	35	928	1038	64	20
229	2	26	499	6	714	769	11	259	1039	104	224
230	5	13	500	17	816	770	16	374	1040	91	407
231	185	133	501	42	69	771	19	310	1041	26	246
232	21	732	502	149	114	772	15	317	1042	11	57
233	52	317	503	58	499	773	32	49	1043	5	1
234	3	249	504	103	535	774	4	637	1044	9	3
235	2	60	505	21	671	775	10	206	1045	16	4
236	9	413	506	12	113	776	6	44	1046	27	5
237	13	68	507	18	163	777	2	3	1047	5	3
238	5	40	508	37	583	778	15	175	1048	10	4
239	1	19	509	110	684	779	28	242	1049	21	10
240	2	10	510	20	216	780	6	826	1050	34	19
241	32	128	511	18	158	781	1	18	1051	2	4
242	111	216	512	21	253	782	39	91	1052	3	7
243	2	281	513	24	130	783	271	912	1053	10	100
244	2	86	514	5	56	784	63	512	1054	1	1
245	9	71	515	8	69	785	13	906	1055	249	60
246	2	507	516	324	451	786	16	319	1056	120	119
247	32	681	517	97	373	787	21	729	1057	6	9
248	1	64	518	11	40	788	49	925	1058	51	19
249	3	9	519	5	34	789	6	923	1059	54	3
250	3	103	520	82	482	790	42	101	1060	17	36
251	6	37	521	17	64	791	325	639	1061	19	36
252	57	660	522	21	217	792	2	227	1062	33	13
253	9	978	523	35	141	793	3	18	1063	1	21
254	64	999	524	36	377	794	309	798	1064	25	151
255	12	896	525	38	14	795	85	306	1065	21	22
256	3	29	526	10	230	796	48	131	1066	3	48
257	2	6	527	8	134	797	33	64	1067	88	67
258	1	10	528	119	151	798	28	123	1068	10	15
259	37	127	529	19	110	799	21	59	1069	9	41
260	28	536	530	21	50	800	12	44	1070	10	18
261	12	71	531	25	628	801	20	139	1071	23	40
262	35	925	532	33	828	802	7	1	1072	3	17
263	90	587	533	3	88	803	10	4	1073	7	14
264	71	287	534	8	91	804	3	2	1074	9	34
265	33	491	535	68	136	805	4	5	1075	7	49

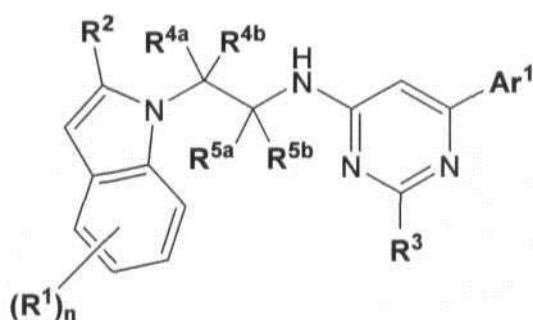
Таблиця 16 (продовження)

Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прикл.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]
266	53	953	536	27	172	806	7	10	1076	6	39
267	26	317	537	22	81	807	32	55			
268	11	635	538	64	261	808	7	4			
269	61	117	539	160	948	809	3	6			
270	46	513	540	18	23	810	9	28			

(*): IC₅₀ значення, виміряні з використанням сАМР аналізу

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука Формули (I)



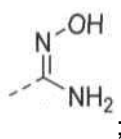
, Формула (I)

де

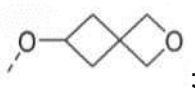
- 10 (R¹)_n являє собою один, два або три необов'язкові замісники на індольному кільці, де зазначені замісники незалежно вибирають з (C₁₋₃)алкілу, (C₁₋₃)алкокси, галогену, (C₁₋₃)фторалкілу, (C₁₋₃)фторалкокси або ціано; або два R¹ разом утворюють групу -O-CH₂-O-, та R¹, що залишився, якщо присутній, являє собою галоген;
- R² являє собою (C₁₋₄)алкіл, галоген або ціано;
- 15 R³ являє собою водень, метил або трифторметил;
- R^{4a} та R^{4b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{4a} та R^{4b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;
- R^{5a} та R^{5b} незалежно являють собою водень, метил, або R^{5a} та R^{5b} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, являють собою циклопроп-1,1-діїльну групу;
- 20 Ar¹ являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з:
- (C₁₋₆)алкілу;
- (C₁₋₄)алкокси;
- 25 (C₁₋₃)фторалкілу, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл необов'язково заміщений гідрокси;
- (C₁₋₃)фторалкокси;
- галогену;
- ціано;
- (C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений аміно;
- 30 (C₄₋₆)циклоалкілу, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси або метокси;
- (C₃₋₆)циклоалкілокси;
- гідрокси;
- нітро;
- 35 -B(OH)₂;
- 2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксіетилу;
- X¹-CO-R⁰¹, де

X^1 являє собою прямий зв'язок, (C_{1-3}) алкілен, $-O-(C_{1-3})$ алкілен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкілен-*, $-S-CH_2^*$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO^*$, $-CO-$ або (C_{3-5}) циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до групи $-CO-R^{O1}$; та R^{O1} являє собою

- 5 -OH;
 $-O-(C_{1-4})$ алкіл;
 $-NH-SO_2-R^{S3}$, де R^{S3} являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-3}) алкілен, де (C_{3-6}) циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C_{1-3}) фторалкіл, феніл або $-NH_2$;
10 -O-феніл;
 $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C_{1-4}) алкокси, або $-N[(C_{1-4})$ алкіл] $_2$;
 $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, де R^{O5} являє собою (C_{1-4}) алкіл або (C_{1-4}) алкокси;
 $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})$ алкіл] $_2$; або
(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;
15 -CO-CH $_2$ -CN;
-CO-CH $_2$ -OH;
-CO-H;



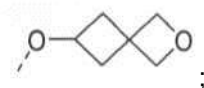
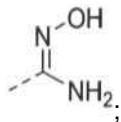
20



2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу;

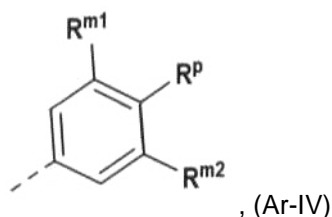
- гідроксі- (C_{1-4}) алкілу;
25 дигідроксі- (C_{2-4}) алкілу;
гідроксі- (C_{2-4}) алкокси;
 (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкокси;
 $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1; та, де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-3}) фторалкіл або $-SO_2-(C_{1-4})$ алкіл;
30 або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкіл, $-CO-(C_{1-3})$ алкілен-OH або $-CO-O-(C_{1-3})$ алкіл;
або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки;
35 -CO-NR $^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, гідроксі- (C_{2-4}) алкіл, (C_{1-3}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, диметиламіно- (C_{2-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси, гідроксі- (C_{2-4}) алкокси, бензилокси або гідрокси;
40 -NH-CO-NR $^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл;
 $-SO_2-R^{S1}$, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C_{1-4}) алкіл, або $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
 $-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл або 2-фторвініл;
5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-ілу;
45 фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном;
бензооксазол-2-ілу; або
 $-(CH_2)_p-HET$, де p являє собою ціле число 0 або 1; та де HET являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу, (C_{1-4}) алкокси, $-COOH$, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилю, 2-карбоксіетилю, (C_{3-5}) циклоалкілу або $-NR^{N9}R^{N10}$, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
або Ar^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил; де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкілу; (C_{1-3}) фторалкокси; галогену;
55 ціано; гідрокси, або $-(C_{0-3})$ алкілен-COOR O2 , де R^{O2} являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл;

- або Ar^1 являє собою 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероциклі, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки; де зазначений 8-10-членний гетероциклі приєднаний до решти частини молекули через ароматичний кільцевий фрагмент; де зазначений 8-10-членний гетероциклі незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C₁₋₆)алкілу, та -(C₀₋₃)алкілен-COOR^{O3}, де R^{O3} являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п. 1, де R³ являє собою водень, або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 10 3. Сполука за п. 1 або 2, де R^{4a} та R^{4b} обидва являють собою водень; та R^{5a} та R^{5b} обидва являють собою водень; або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 15 4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Ar^1 являє собою феніл або 5- або 6-членний гетероарил; де зазначений феніл або 5- або 6-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним; де один із зазначених замісників вибирають з:
- (C₁₋₄)алкокси;
- (C₁₋₃)фторалкілу, де зазначений (C₁₋₃)фторалкіл незаміщений або монозаміщений гідрокси;
- 20 (C₃₋₆)циклоалкілу, де зазначений (C₃₋₆)циклоалкіл незаміщений або монозаміщений аміно;
- (C₄₋₆)циклоалкілу, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси або метокси; гідрокси;
- B(OH)₂;
- 25 2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксіетилу;
- X¹-CO-R^{O1}, де X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен, -O-(C₁₋₃)алкілен-*, -NH-(C₁₋₃)алкілен-*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1}-групи; та
- 30 R^{O1} являє собою -OH;
- O-(C₁₋₄)алкіл;
- NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково
- 35 містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл або -NH₂;
- O-феніл;
- O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;
- O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;
- O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂; або
- 40 (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;
- CO-CH₂-CN;
- CO-CH₂-OH;
- CO-H;



- 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-енілу;
- 50 гідроксі-(C₁₋₄)алкілу;
- дигідроксі-(C₂₋₄)алкілу;
- гідроксі-(C₂₋₄)алкокси;
- (C₁₋₄)алкокси-(C₂₋₄)алкокси;
- (CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, де m являє собою ціле число 0 або 1; та де

- R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-3}) фторалкіл або $-SO_2-(C_{1-4})$ алкіл;
 або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкіл, $-CO-(C_{1-3})$ алкілен- OH або $-CO-O-(C_{1-3})$ алкіл;
 5 або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки;
 10 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, гідрокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{1-3}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, диметиламіно- (C_{2-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси, гідрокси- (C_{2-4}) алкокси, бензилокси або гідрокси;
 $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C_{1-4}) алкіл;
 $-SO_2-R^{S1}$, де R^{S1} являє собою гідрокси, (C_{1-4}) алкіл або $-NR^{N7}R^{N8}$, де R^{N7} та R^{N8} незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
 15 5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-ілу;
 бензооксазол-2-ілу; або
 $-(CH_2)_p-НЕТ$, де p являє собою ціле число 0 або 1; та де $НЕТ$ являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу, (C_{1-4}) алкокси, $-COOH$, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилу, 2-карбоксietiлу, (C_{3-5}) циклоалкілу або $-NR^{N9}R^{N10}$, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
 20 та решту один або два із зазначених замісників, якщо присутній(і), незалежно вибирають з:
 (C_{1-6}) алкілу;
 (C_{1-4}) алкокси;
 25 (C_{1-3}) фторалкілу;
 (C_{1-3}) фторалкокси;
 галогену;
 (C_{3-6}) циклоалкілу;
 (C_{3-6}) циклоалкілокси;
 30 гідрокси;
 нітро;
 $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, де m являє собою ціле число 0 або 1; та де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C_{1-4}) алкіл, (C_{1-4}) алкокси- (C_{2-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{2-3}) фторалкіл, або $-SO_2-(C_{1-4})$ алкіл; або R^{N1} та R^{N2} разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне насичене кільце, яке необов'язково містить один кільцевий атом кисню або сірки, де зазначене кільце незаміщене або монозаміщене оксо по кільцевому атому вуглецю, або дизаміщене оксо по кільцевому атому сірки;
 35 $-S-R^{S2}$, де R^{S2} являє собою (C_{1-4}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл або 2-фторвініл; або
 фенілокси, де феніл необов'язково монозаміщений галогеном;
 40 або Ar^1 являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил; де зазначений 8-10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно-, ди- або тризаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкілу; галогену; та $-(C_{0-3})$ алкілен- $COOR^{O2}$, де R^{O2} являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл;
 або Ar^1 являє собою 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероцикліл, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з азоту, кисню та сірки; де зазначений 8-10-членний гетероцикліл приєднаний до решти частини молекули через ароматичний кільцевий фрагмент; де зазначений 8-10-членний гетероцикліл незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C_{1-6}) алкілу, та $-(C_{0-3})$ алкілен- $COOR^{O3}$, де R^{O3} являє собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
 45 або її фармацевтично прийнятна сіль.
 50 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Ar^1 являє собою фенільну групу структури (Ar-IV):



де

R^p являє собою:

5 (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, де зазначений (C₄₋₆)циклоалкіл, який містить кільцевий атом кисню, незаміщений або монозаміщений фтором, гідрокси або метокси; гідрокси;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен, -O-(C₁₋₃)алкілен-*, -NH-(C₁₋₃)алкілен-*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл;

15 -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл або -NH₂;

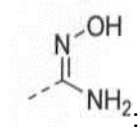
-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂; або

20 (5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

-CO-H;



25 2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл;

-NR^{N1}R^{N2}, де

R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл або -CO-(C₁₋₃)алкілен-OH;

30 -CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідрокси-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл або гідрокси;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл;

НЕТ, де НЕТ являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋

35 4)алкілу, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилю, 2-карбоксіетилю, (C₃₋₅)циклоалкілу або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл;

R^{m1} являє собою

(C₁₋₆)алкіл;

(C₁₋₄)алкокси;

40 (C₁₋₃)фторалкіл;

(C₁₋₃)фторалкокси;

галоген;

(C₃₋₆)циклоалкіл;

(C₃₋₆)циклоалкілокси;

45 -NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл або (C₃₋₆)циклоалкіл; або

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл або 2-фторвініл; та

R^{m2} являє собою водень, фтор або хлор;

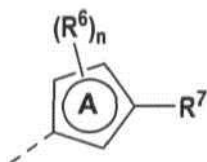
або R^p являє собою водень;

R^{m1} являє собою 1H-піразол-1-іл; або -X¹-COOH, де X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен

50 або -O-(C₁₋₃)алкілен-*, де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -COOH групи;

та R^{m2} являє собою водень, (C₁₋₄)алкокси або -S-(C₁₋₄)алкіл;

або Ar¹ являє собою 5-членну гетероарильну групу структури (Ar-II):



, (Ar-II)

де у (Ar-II) кільці А являє собою тіофенільне або тіазолільне кільце;

де

5 R⁷ являє собою 3-гідроксіоксетан-3-іл;

гідрокси;

2,2,2-трифтор-1,1 -дигідроксіетил;

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, (C₁₋₃)алкілен, -O-(C₁₋₃)алкілен*, -NH-(C₁₋₃)алкілен*, -S-CH₂*, -

10 CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- або (C₃₋₅)циклоалкілен; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1}-групи; та

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл;

15 -NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₄)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₃)алкілен, де (C₃₋₆)циклоалкіл необов'язково містить кільцевий атом кисню, (C₁₋₃)фторалкіл, феніл або -NH₂;

-O-феніл;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси, або -N[(C₁₋₄)алкіл]₂;

20 -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

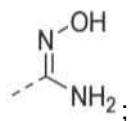
-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкіл]₂ або

(5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-іл)-метилокси-;

-CO-CH₂-OH;

-CO-H;

25



гідроксі-(C₁₋₄)алкіл;

-NR^{N1}R^{N2}, де

30 R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл або (C₃₋₆)циклоалкіл;

або R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл, та R^{N2} незалежно являє собою -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкіл або -CO-(C₁₋₃)алкілен-OH;

-CO-NR^{N3}R^{N4}, де R^{N3} та R^{N4} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл, гідроксі-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₃)алкокси-(C₂₋₄)алкіл, диметиламіно-(C₂₋₄)алкіл, (C₁₋₄)алкокси, гідроксі-(C₂₋₄)алкокси,

35 бензилокси або гідрокси;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, де R^{N5} та R^{N6} незалежно являють собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-іл або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-іл; або

НЕТ, де НЕТ являє собою 5- або 6-членний гетероарил, де зазначений 5- або 6-членний гетероарил незаміщений, або моно- або дизаміщений, де замісники незалежно вибирають з (C₁₋

40 4)алкілу, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гідрокси, фтору, 2-аміно-2-оксоетилену, 2-карбоксіетилену, (C₃₋₅)циклоалкілу або -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} та R^{N10} незалежно являють собою водень або (C₁₋₃)алкіл;

та (R⁶)_n являє собою один необов'язковий замісник, незалежно вибраний з:

(C₁₋₆)алкілу;

(C₁₋₄)алкокси;

45 (C₁₋₃)фторалкілу;

(C₁₋₃)фторалкокси;

галогену;

(C₃₋₆)циклоалкілу;

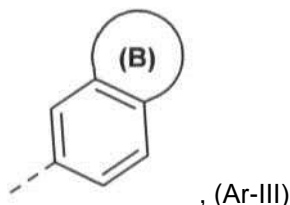
(C₃₋₆)циклоалкілокси;

50 гідрокси;

піридинілу; та

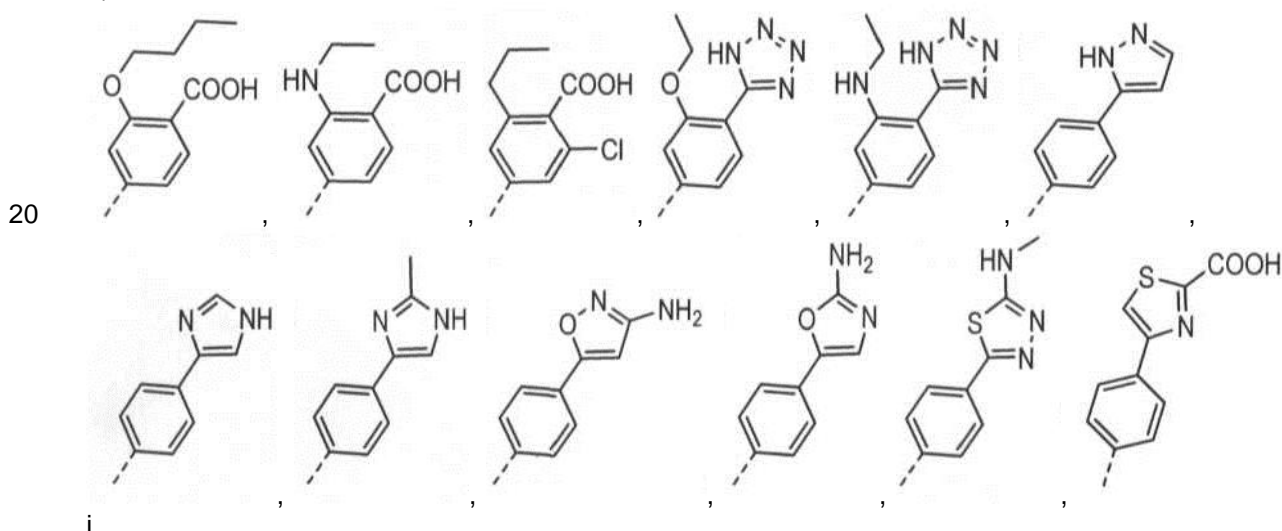
-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} та R^{N2} незалежно являють собою водень, (C₁₋₄)алкіл або (C₃₋₆)циклоалкіл;

- або Ar^1 являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил; де зазначений 9- або 10-членний біциклічний гетероарил незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з (C_{1-4}) алкілу; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкілу; (C_{1-3}) фторалкокси; галогену; ціано; гідрокси або $-(C_{0-3})$ алкілен- $COOR^{O2}$, де R^{O2} являє собою водень або (C_{1-4}) алкіл;
- 5 або Ar^1 являє собою групу структури (Ar-III):

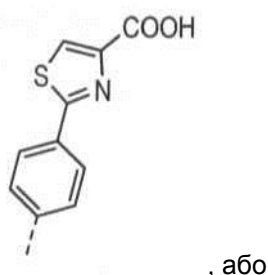


- 10 де кільце (B) являє собою неароматичне 5- або 6-членне кільце, конденсоване з фенільною групою, де кільце (B) містить один або два гетероатоми, незалежно вибрані з азоту та кисню; де зазначене кільце (B) незалежно є незаміщеним, моно- або дизаміщеним, де замісники незалежно вибирають з оксо, (C_{1-6}) алкілу, та $-(C_{0-3})$ алкілен- $COOR^{O3}$, де R^{O3} являє собою водень або (C_{1-3}) алкіл;
- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де Ar^1 являє собою фенільну групу, вибрану з:

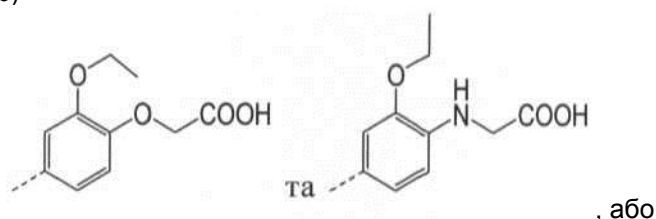
a)



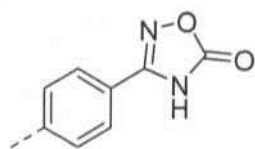
i



- 25 b)



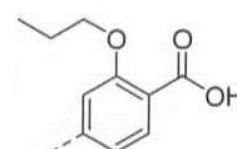
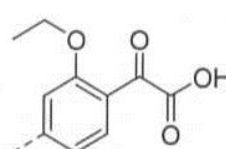
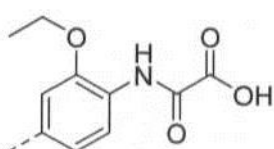
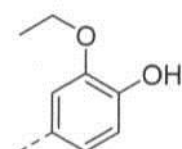
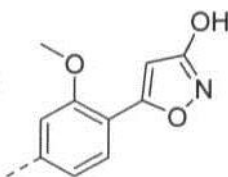
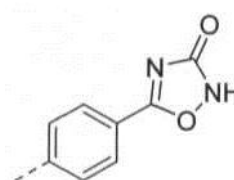
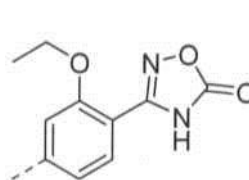
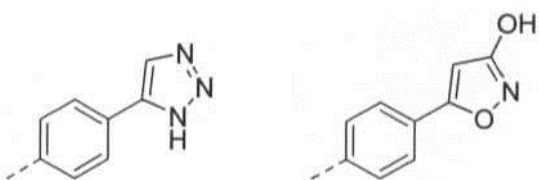
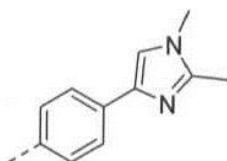
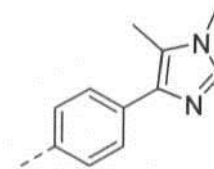
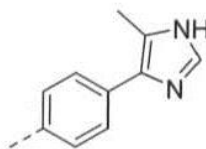
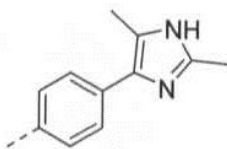
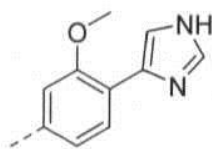
c)



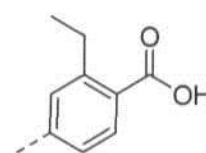
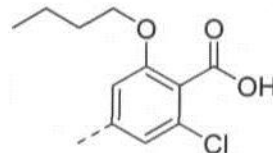
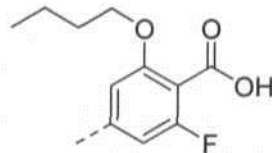
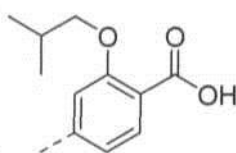
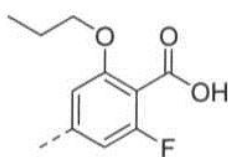
, або

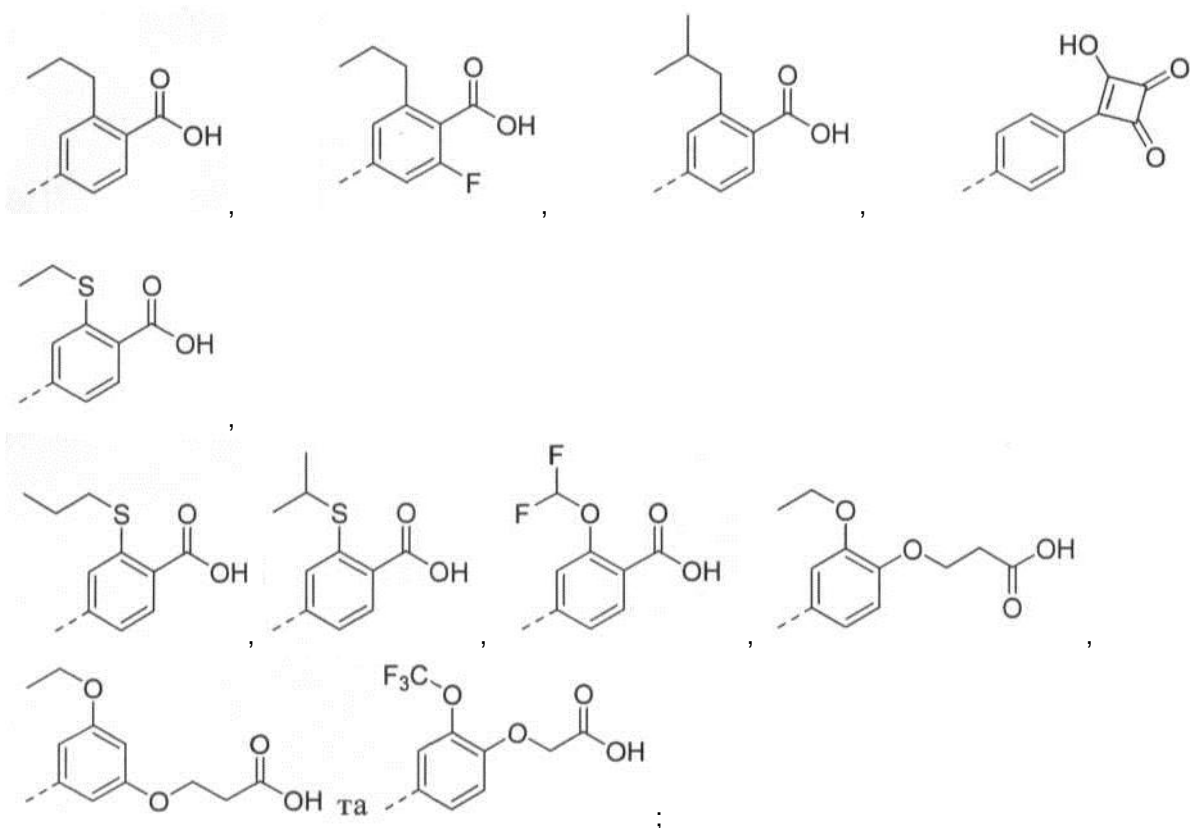
5

d)



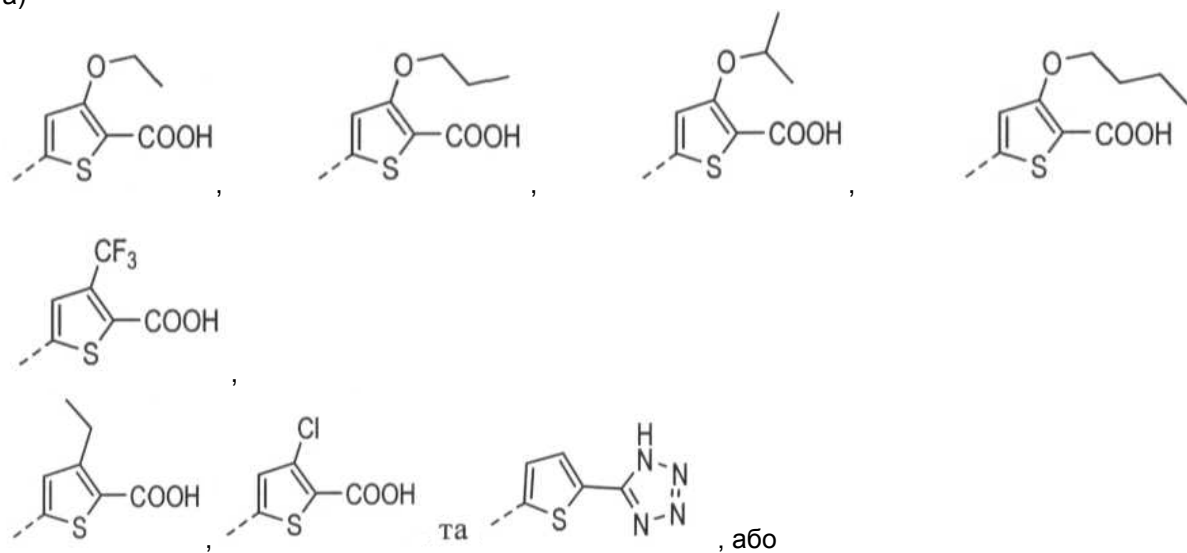
10



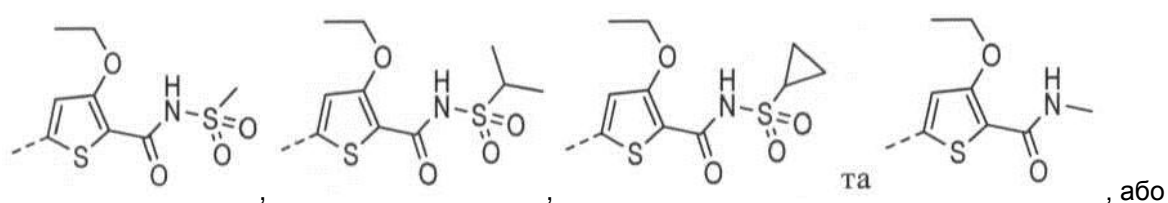


або Ar¹ являє собою тіофенільну групу, вибрану з:

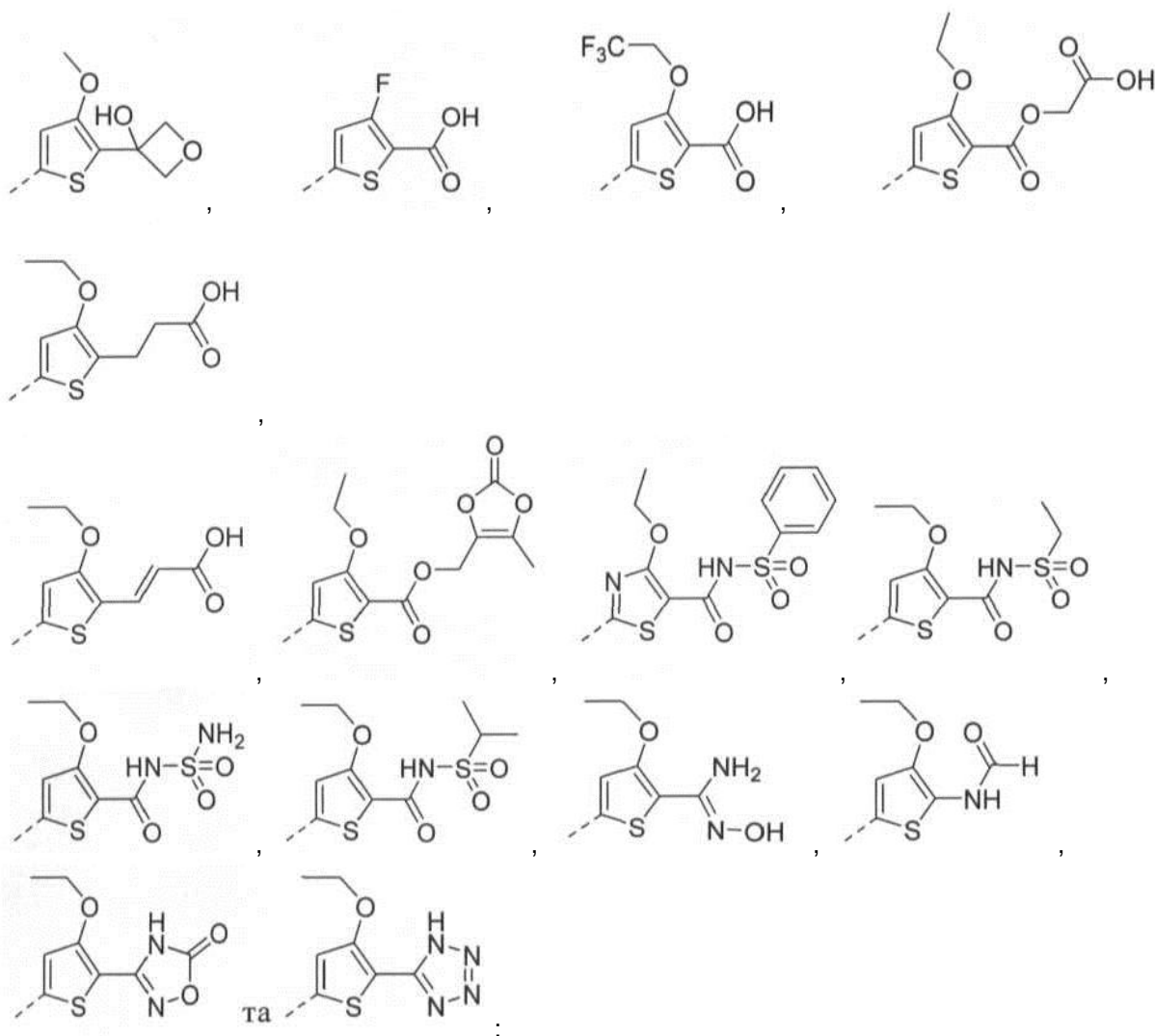
a)



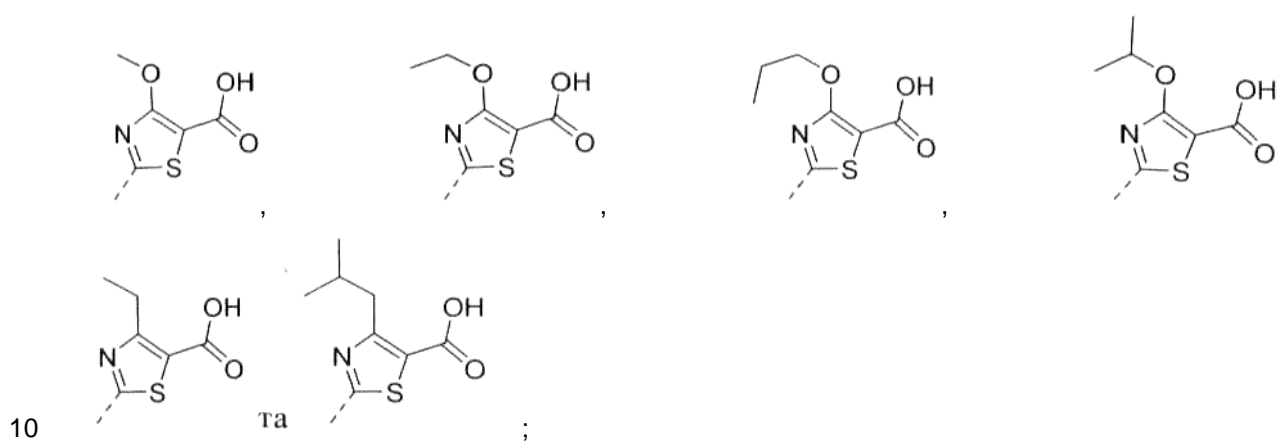
b)



c)

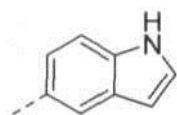


або Ar¹ являє собою тiazолільну групу, вибрану з:



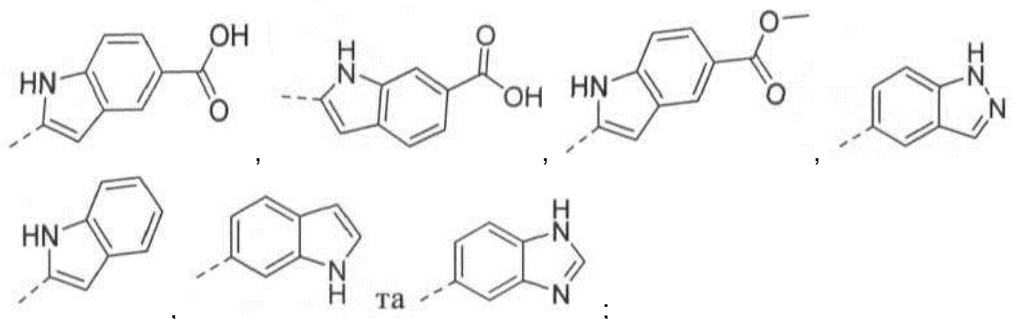
або Ar¹ являє собою 9- або 10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з:

a)



, або

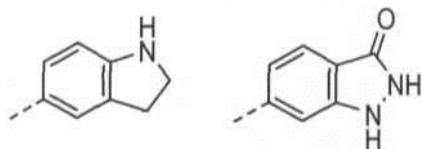
b)



5

або Ar¹ являє собою групу, вибрану з:

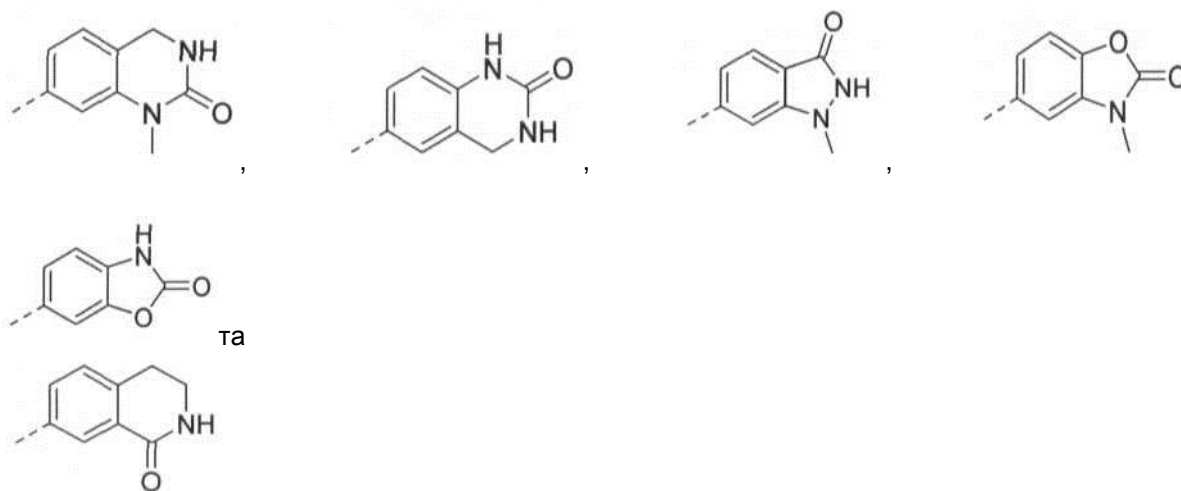
a)



10

, або

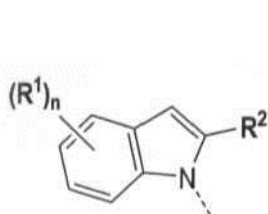
b)



15

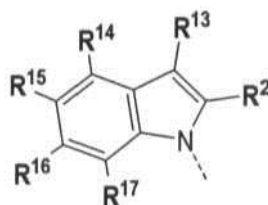
або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де група



20

являє собою



де

R² являє собою метил, хлор або ціано; та

R^{13} являє собою водень; та

R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} незалежно являють собою наступні групи:

R^{14} являє собою водень, метил, етил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси або ціано;

5 R^{15} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор;

R^{16} являє собою водень, метокси або фтор; та

R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор або ціано; де щонайменше один з R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} являє собою водень;

або R^{14} та R^{15} разом утворюють групу $-O-CH_2-O-$, R^{16} являє собою водень та R^{17} являє собою водень або галоген;

або

R^2 являє собою (C_{1-3}) алкіл, галоген або ціано; та

R^{13} являє собою фтор; та

R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} незалежно являють собою наступні групи:

15 R^{14} являє собою водень, метил, етил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси або ціано;

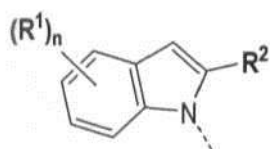
R^{15} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор;

R^{16} являє собою водень, метокси або фтор; та

R^{17} являє собою водень, метил, метокси, хлор, фтор або ціано; де щонайменше два з R^{14} , R^{15} , R^{16} та R^{17} являють собою водень;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

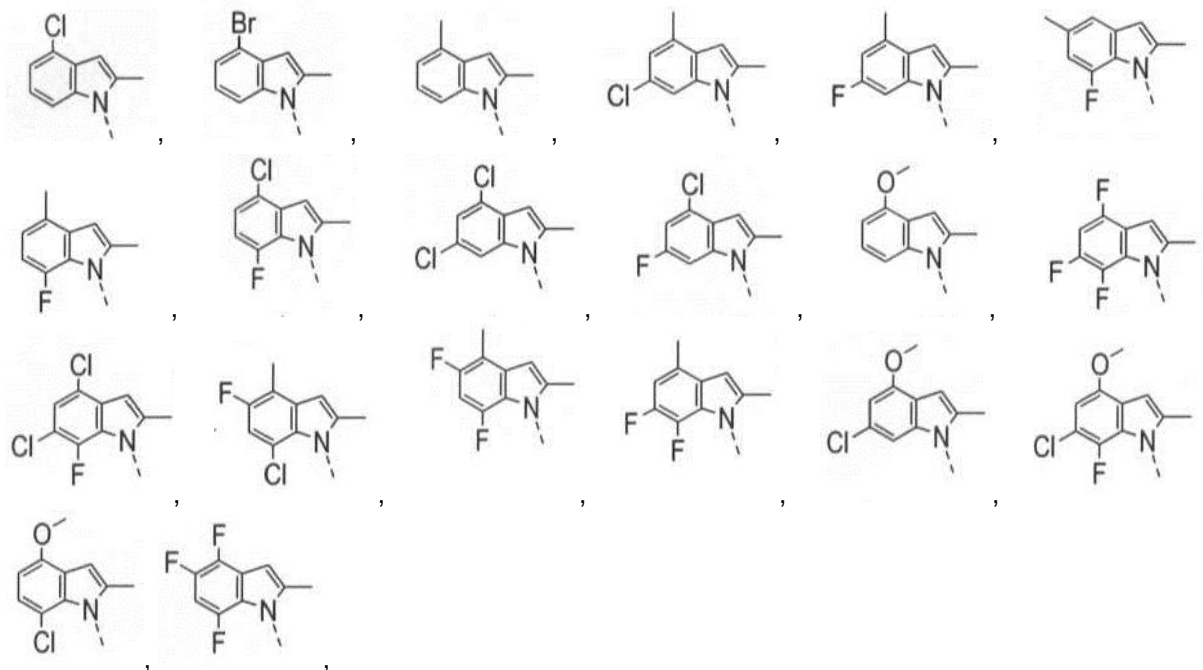
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де група



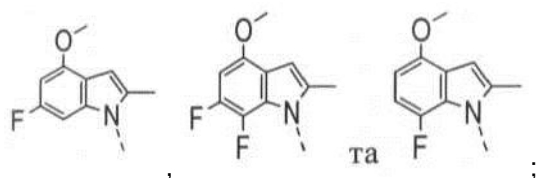
25

являє собою групу, вибрану з наступних груп A), B), C), D) та E):

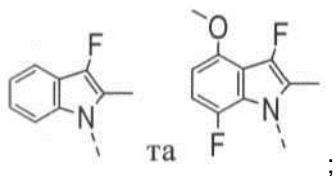
A)



30

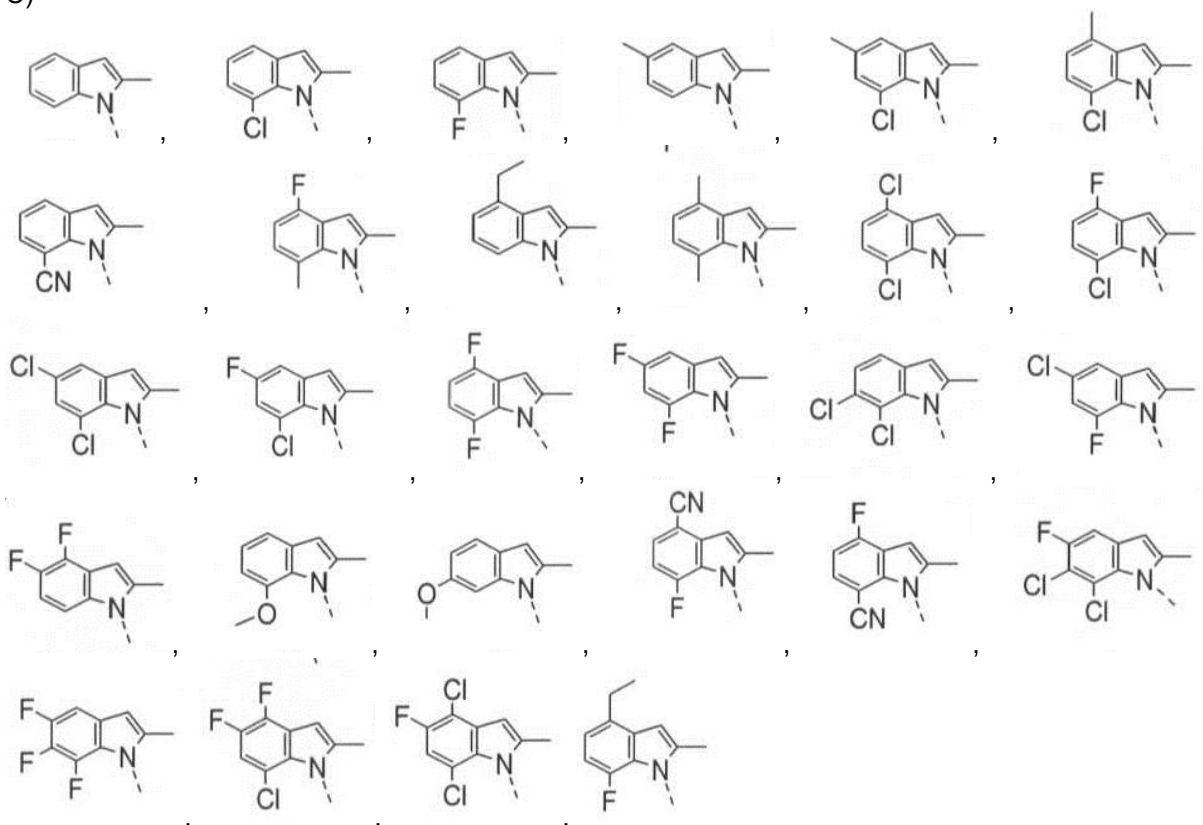


B)

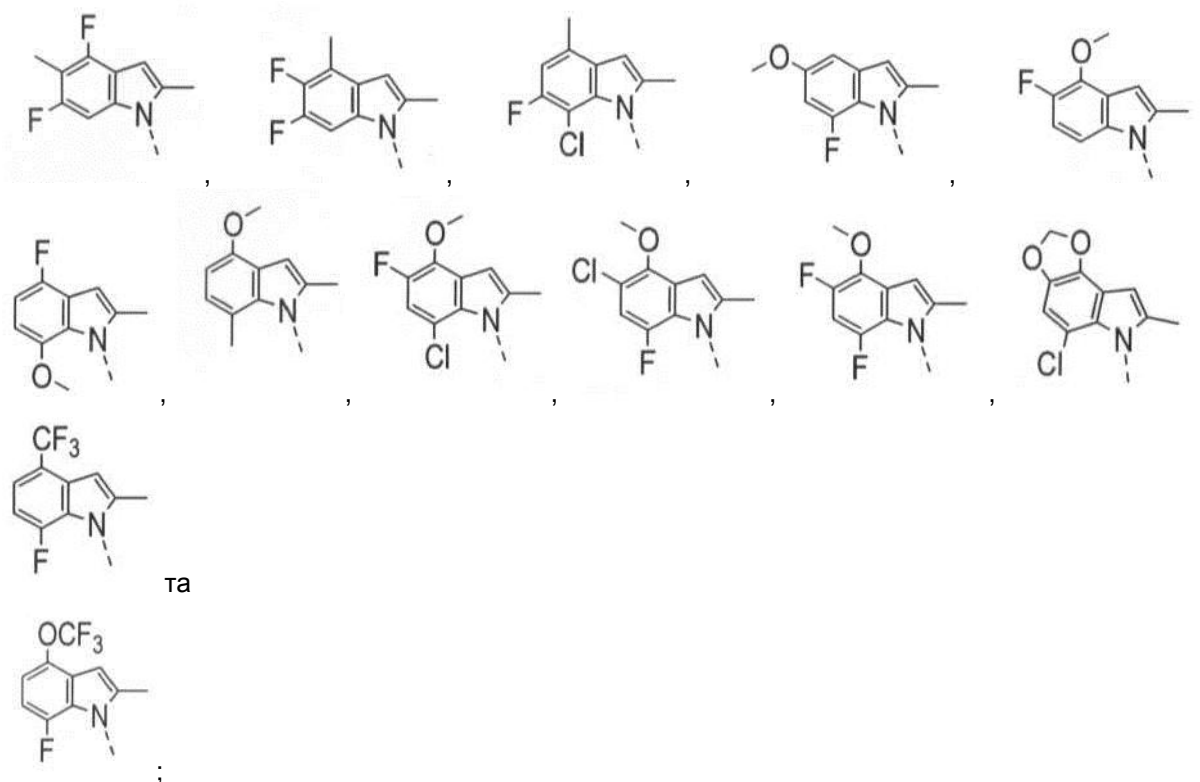


5

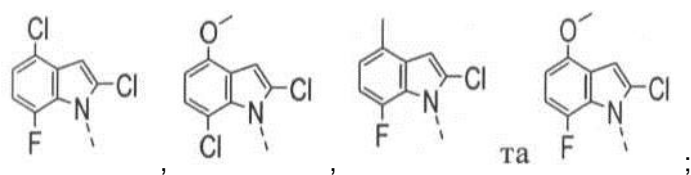
C)



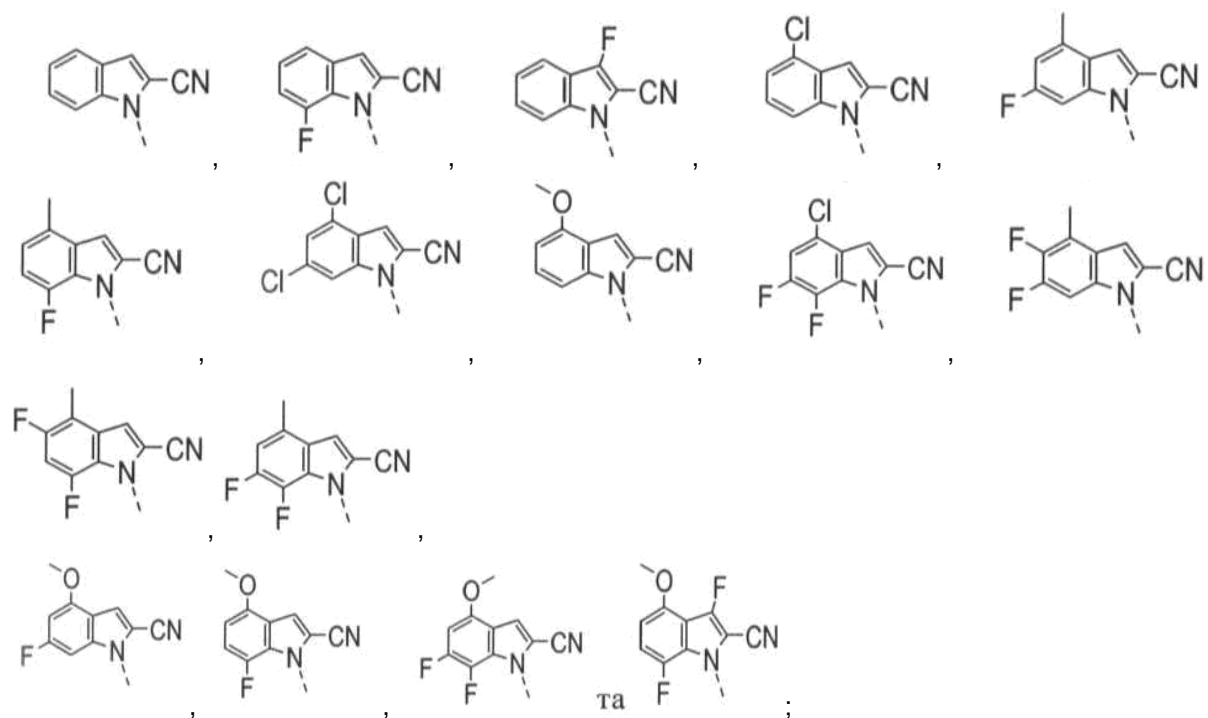
10



D)

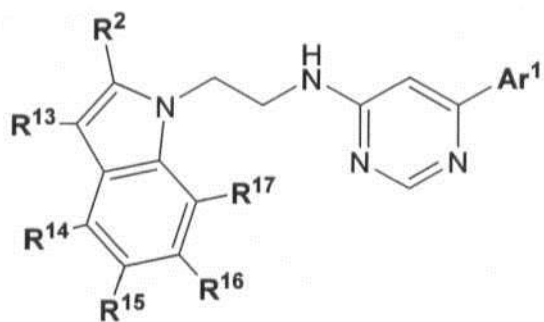


E)



або її фармацевтично прийнятна сіль.

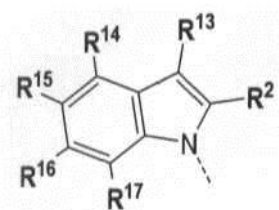
9. Сполука за п. 1, яка являє собою сполуку Формули (III):



, Формула (III)

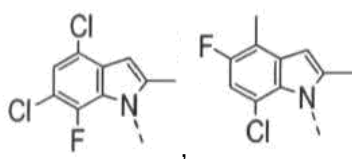
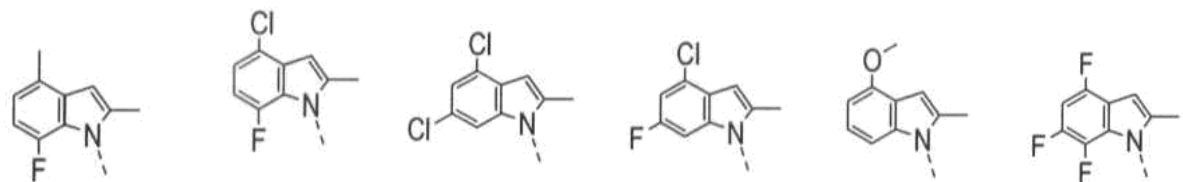
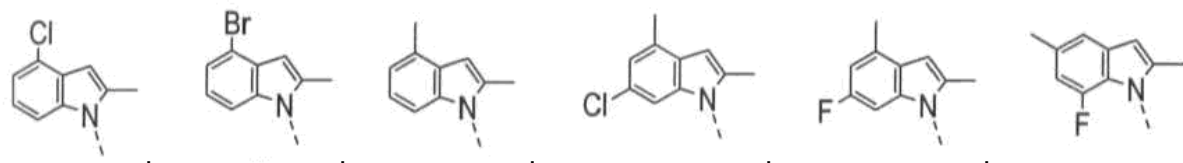
5

де група

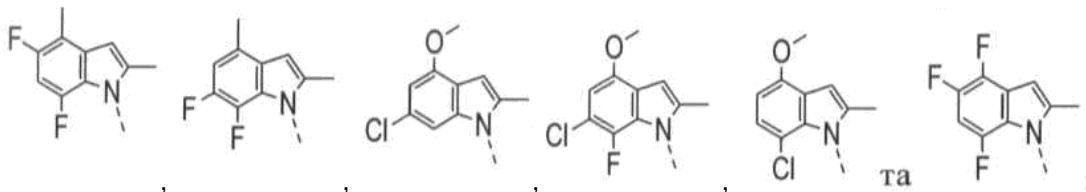


10 являє собою групу, вибрану з наступних груп A), B), C), D) та E):

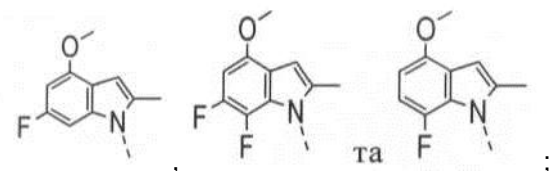
A)



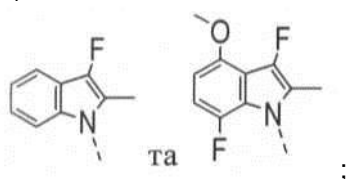
15



B)

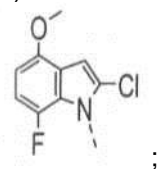


C)

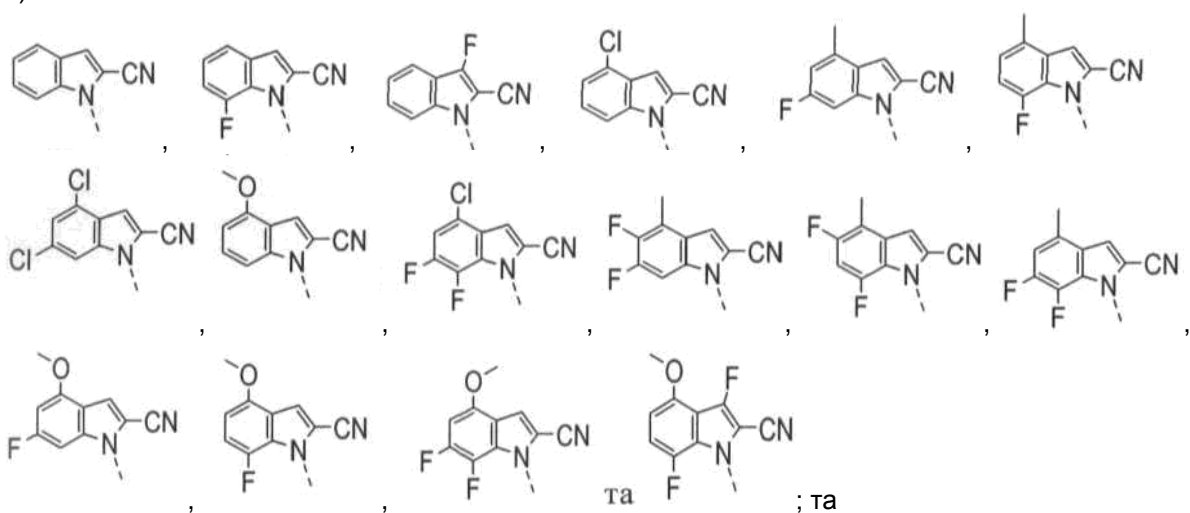


5

D)



E)



10

Ar¹ являє собою

феніл або 5-членний гетероарил, вибраний з тіофенілу та тіазолілу; де зазначений феніл або 5-членний гетероарил незалежно є моно-, ди- або тризаміщеним;

15

де один із зазначених замісників вибирають з:

-X¹-CO-R^{O1}, де

X¹ являє собою прямий зв'язок, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -CH=CH- або -NH-CO-; де зірочки вказують на зв'язок, який приєднаний до -CO-R^{O1} групи; та

20

R^{O1} являє собою

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкіл;

-NH-SO₂-R^{S3}, де R^{S3} являє собою (C₁₋₃)алкіл, циклопропіл або -NH₂;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, де R^{O4} являє собою гідрокси або (C₁₋₄)алкокси; або

25

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, де R^{O5} являє собою (C₁₋₄)алкіл або (C₁₋₄)алкокси;

-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} незалежно являє собою водень або (C₁₋₃)алкіл, та R^{N2} являє собою -CO-H;

5-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-3-ілу або 3-оксо-2,3-дигідро-[1,2,4]оксадіазол-5-ілу;

1H-тетразол-5-ілу;

3-гідроксіізоксазол-5-ілу;

30

імідазолілу, який незаміщений або моно- або дизаміщений метилом;

піразолілу;

ізоксазолілу, оксазолілу або тіадіазолілу; де зазначений ізоксазоліл, оксазоліл або тіадіазоліл

монозаміщений -NR^{N9}R^{N10}, де R^{N9} являє собою водень, та R^{N10} являє собою водень або метил;

та решту один або два із зазначених замісників, якщо присутній(і), незалежно вибирають з:

35

(C₁₋₄)алкілу;

(C₁₋₄)алкокси;

2,2,2-трифторетокси;

галогену;

-NR^{N1}R^{N2}, де R^{N1} являє собою водень, та R^{N2} являє собою (C₁₋₃)алкіл;

-S-R^{S2}, де R^{S2} являє собою (C₁₋₄)алкіл;

або Ar¹ являє собою 8-10-членний біциклічний гетероарил, вибраний з незаміщеного бензimidазолу; незаміщеного indазолілу та indолілу, який незаміщений або монозаміщений - COOR^{O2}, де R^{O2} являє собою водень або (C₁₋₄)алкіл;

або Ar¹ являє собою оксозаміщений 8-10-членний частково ароматичний конденсований біциклічний гетероциклі, вибраний з 2-оксо-2,3-дигідробензооксазолілу, 3-оксо-2,3-дигідро-1H-indазолілу, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрохіназолінілу, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолінілу; де зазначений оксозаміщений гетероциклі незаміщений або монозаміщений по кільцевому атому азоту (C₁₋₃)алкілом;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

10. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

3-хлор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти; [6-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;

[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну; 3-етил-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(4-хлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

3-етил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-хлор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойної кислоти;

5-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

{6-[4-(3-аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну; [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;

3-етокси-5-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(6-хлор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-етокси-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

3-етил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(4-хлор-6-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

5-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

- 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойна кислота;
 5-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5 3-етокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 10 3-етокси-5-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 3-етокси-5-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 15 {6-[4-(3-аміноізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-амін;
 [2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 [2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-амін;
 20 5-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 2-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 25 5-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 30 5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 [2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
 35 4-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонової кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
 40 5-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 45 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 1-етил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-сечовини;
 50 {6-[4-(2-амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
 {6-[4-(2-амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
 55 2-(4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонової кислоти;
 2-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонової кислоти;
 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
 60

- [2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
4-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
- 5 2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксibenзойної кислоти;
2-бутоксi-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 10 {6-[4-(2-амінооксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метиламіно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- 15 {6-[3-етоксi-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- 20 {6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
- 25 3-бутоксi-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
3-бутоксi-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 30 5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропокситіофен-2-карбонової кислоти;
5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонової кислоти;
5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 35 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропокситіофен-2-карбонової кислоти;
3-(4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону;
2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-
- 40 ізобутоксibenзойної кислоти;
[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
6-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-ону;
- 45 4-{6-[2-(2-хлор-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксibenзойної кислоти;
5-{6-[2-(2-хлор-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
5-{6-[2-(4-бром-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової
- 50 кислоти;
[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-аміну;
5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-гідрокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 55 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонової кислоти;
1-(2-{6-[3-етоксi-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метоксi-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 60 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;

- 5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
5 4- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -2-етоксибензойної кислоти;
(4- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -2-етоксифеноксі)-оцтової кислоти;
10 N- $\{5-\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбоніл)-метансульфонаміду;
(2-етокси-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -феноксі)-оцтової кислоти;
(2-етокси-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -феніламіно)-оцтової кислоти;
15 5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
N- $\{5-\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбоніл)-бензолсульфонаміду;
(5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбоніл)-аміду пропан-2-сульфонової кислоти;
20 (5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбоніл)-аміду циклопропансульфонової кислоти;
метиламіду 5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
25 (5- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-етокситіофен-2-карбоніл)-аміду етансульфонової кислоти;
7-фтор-1-(2- $\{6-[4-(1\text{Н-імідазол-4-іл})\text{-3-метоксифеніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-4-метокси-1-(2- $\{6-[4-(5\text{-метил-1Н-імідазол-4-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-1Н-індол-2-карбонітрилу;
30 1-(2- $\{6-[3\text{-етоксі-4-}((5\text{-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]\text{оксадіазол-3-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
1-(2- $\{6-[4-(2,5\text{-диметил-1Н-імідазол-4-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
35 1-(2- $\{6-[3\text{-етил-4-гідроксифеніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
1-(2- $\{6-[4-(1,5\text{-диметил-1Н-імідазол-4-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
1-(2- $\{6-[4-(1,2\text{-диметил-1Н-імідазол-4-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
40 7-фтор-1-(2- $\{6-[4-((5\text{-оксо-4,5-дигідро-[1,2,4]\text{оксадіазол-3-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-1-(2- $\{6-[5-(3\text{-гідроксіоксетан-3-іл})\text{-4-метокситіофен-2-іл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
45 1-(2- $\{6-[4-(2\text{-циклопропіл-1-метил-1Н-імідазол-4-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
(4- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -2-трифторметоксифеноксі)-оцтової кислоти;
7-фтор-1-(2- $\{6-[4-(3\text{Н-імідазол-4-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
50 3-(2-етокси-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
7-фтор-1-(2- $\{6-[4-(3\text{-оксо-2,3-дигідро-1,2,4-оксадіазол-5-іл})\text{-феніл}]\text{-піримідин-4-іламіно}\}$ -етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
55 5- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -3-(2,2,2-трифторетокси)-тіофен-2-карбонової кислоти;
(4- $\{6-[2-(2\text{-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -2-етилфеноксі)-оцтової кислоти;
3-(2-етокси-4- $\{6-[2-(6\text{-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл})\text{-етиламіно}]\text{-піримідин-4-іл}\}$ -феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
60

- 2-бутокси-6-хлор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-індол-1-іл)етил-1,1,2,2-d4)аміно)піримідин-4-іл)бензойної кислоти;
5-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5 5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-(2,2,2-трифторетокси)-тіофен-2-карбонової кислоти;
2-(2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-пропіонової кислоти;
5-{6-[2-(2-ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-
- 10 карбонової кислоти;
5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
7-фтор-1-(2-{6-[4-(3-гідроксіізоксазол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
- 15 N-(4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оксаламаної кислоти;
7-фтор-1-(2-{6-[4-(3-гідроксіізоксазол-5-іл)-3-метоксифеніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-
- 20 карбонової кислоти;
(4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтової кислоти;
1-(2-{6-[4-(2-циклопропіл-1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
- 25 5-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
(4-{6-[2-(2-ціано-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтової кислоти;
7-фтор-1-{2-[6-(4-гідрокси-3-трифторметоксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1H-
- 30 індол-2-карбонітрилу;
1-{2-[6-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
5-{6-[2-(4,6-дихлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 35 5-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонової кислоти;
(4-{6-[2-(2-ціано-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксі)-оцтової кислоти;
- 40 5-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
2-бутокси-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-
- 45 трифторметоксифенолу;
3-етокси-5-{6-[2-(3-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
5-{6-[2-(2-ціано-3-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 50 (2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтової кислоти;
2-бутокси-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
5-{6-[2-(2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 55 5-{6-[2-(2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
3-(2-етокси-4-{6-[2-(4-метоксі-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4H)-ону;
5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;

- 5-{6-[2-(2-ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5 5-{6-[2-(2-ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 (4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксі)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(2-ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтової
 10 кислоти;
 1-{2-[6-(3-етокси-4-гідроксифеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
 амід 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 15 5-{6-[2-(2-ціано-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
 2-бутокси-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-
 20 фторбензойної кислоти;
 2-бутокси-6-хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксибензойної кислоти;
 25 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксибензойної кислоти;
 5-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(2-ціано-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 30 5-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 5-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-
 35 ізобутоксibenзойної кислоти;
 (4-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтової кислоти;
 (4-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-
 40 оцтової кислоти;
 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-дифторметоксибензойної кислоти;
 7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-7-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
 45 7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1Н-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
 3-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етилсульфанілбензойної кислоти;
 7-фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-1Н-індол-
 50 2-карбонітрилу;
 3-(3-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етоксифеноксі)-пропіонової кислоти;
 3-(4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксі)-пропіонової кислоти;
 55 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-3-фторбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензолсульфонамід;
 1-(2-{6-[3-етокси-4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-7-фтор-4-метоксі-
 60 1Н-індол-2-карбонітрилу;

- 3-(5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-іл)-пропіонової кислоти;
7-фтор-1-(2-{6-[4-(2-гідрокси-3,4-діоксоциклобут-1-еніл)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 5 (4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніл)-оксооцтової кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілсульфанілбензойної кислоти;
- 10 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізопропілсульфанілбензойної кислоти;
- 15 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропілбензойної кислоти;
5-{6-[2-(2-ціано-5,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
5-{6-[2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 20 5-{6-[2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
(4-{6-[2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксі)-оцтової кислоти;
- 25 (4-{6-[2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтової кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропілбензойної кислоти;
- 30 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилбензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойної кислоти;
- 35 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойної кислоти;
- 40 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етилсульфанілбензойної кислоти;
- 45 4-{6-[2-(2-ціано-6,7-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойної кислоти;
4-{6-[2-(2-ціано-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойної кислоти;
2-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
- 50 7-фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-2-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
складного метилового ефіру 2-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1Н-індол-5-карбонової кислоти;
7-фтор-1-(2-{6-[4-(2-гідроксіетокси)-феніл]-піримідин-4-іламіно}-етил)-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 55 7-фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-4-метоксі-1-{2-[6-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 60 N-(4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-формаміду;

- 7-фтор-4-метоксі-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 5 7-фтор-1-{2-[6-(1Н-індазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-3-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 10 7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
1-(4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-3-етилсечовини;
1-{2-[6-(1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 15 1-{2-[6-(3Н-бензотриазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
- 20 1-{2-[6-(3-етокси-4-формілфеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
7-фтор-1-{2-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
складного метилового ефіру 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фторбензойної кислоти;
- 25 7-фтор-1-{2-[6-(4-гідрокси-3-трифторметилфеніл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
3-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-етоксибензойної кислоти;
складного етилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-карбонової кислоти;
- 30 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойної кислоти;
4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойної кислоти;
- 35 3-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-ізопропокситіофен-2-іл)-пропіонової кислоти;
3-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонової кислоти;
- 40 (Е)-3-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-акрилової кислоти;
4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метиламінобензойної кислоти;
3-хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 45 3-хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
N-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбоніл)-метансульфонаміду;
етиламиду 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 50 диметиламиду 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
(2-гідроксіетил)-аміду 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 55 ізопропіламиду 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
(2-метоксіетил)-аміду 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 60 5-(6-((2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксі-1Н-індол-1-іл)етил)аміно)піримідин-4-іл)-3-етокси-N-сульфамойлтіофен-2-карбоксаміду;

- гідроксаміду 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-метанолу;
- 5 2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізопропокситіазол-5-карбонової кислоти;
2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-метокситіазол-5-карбонової кислоти;
- 10 4-етокси-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіазол-5-карбонової кислоти;
2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-пропокситіазол-5-карбонової кислоти;
2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-4-ізобутилтіазол-5-карбонової кислоти;
- 15 складного карбоксиметилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
складного диметилкарбамоїлметилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
складного бутирилоксиметилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 20 складного етоксикарбонілоксиметилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
складного 5-метил-2-оксо-[1,3]діоксол-4-ілметилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 25 складного 2-диметиламіноетилового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
складного фенілового ефіру 5-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
складного етилового ефіру (4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-пропінової кислоти;
- 30 {6-[4-етокси-5-(1Н-тетразол-5-іл)-тіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокситіофен-2-карбоксамідину;
- 35 3-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
5-{6-[2-(3,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[5-(2Н-тетразол-5-іл)-4-трифторметилтіофен-2-іл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- 40 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-гідрокси-3-трифторметилтіофен-2-карбоксамідину;
3-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5(4Н)-ону;
- 45 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етокси-N-гідроксибензаміду;
5-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-ізоксазол-3-олу;
5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-піридин-2-ілтіофен-2-карбонової кислоти;
- 50 [6-(4-етиламініотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
[6-(4-етиламініотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
[6-(4-етиламініотіофен-2-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
N-етил-N-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-3-іл)-формаміду;
- 55 N-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-формаміду;
N-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-пропіонаміду;

- N-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-3-гідроксипропіонамід;
- (3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-сечовини; та
- 5 5-{6-[2-(2-ціано-3,7-дифтор-4-метоксиіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
- або її фармацевтично прийнятна сіль.
11. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:
- 10 3-хлор-5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-хлор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- (2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанолу;
- 15 5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-метилтіофен-2-карбонової кислоти;
- [6-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
- 20 [2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- [2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- {6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
- [2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(2-метил-1H-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
- 25 3-етил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-фтор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-фтор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 30 (4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-метоксифеніл)-метанолу;
- (2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-метанолу;
- 35 [2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1H-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- 5-{6-[2-(4,5-дифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 5-{6-[2-(5-хлор-7-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 40 2-етиламіно-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 2-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 2-етиламіно-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 45 3-етокси-5-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- 3-етокси-5-{6-[2-(5,6,7-трифтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
- [2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-[1,2,4]оксадіазол-5-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-аміну;
- 50 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
- 3-(4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4H-[1,2,4]оксадіазол-5-ону;
- 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропіл бензойної
- 55 кислоти;
- 1-етил-3-(2-метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-сечовини;
- 2-хлор-6-етиламіно-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 60 [2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-хінолін-6-ілпіримідин-4-іл]-аміну;

- 2-етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етиламінобензойної кислоти;
- 5 2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
- 10 2-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойної кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
- 15 {6-[4-(2-аміно-5-метилтіазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-пропіл-2,3-дигідроізоіндол-1-ону;
 2-циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 20 4-{6-[2-(2-ціано-6-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойної кислоти;
 2-етиламіно-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 25 4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-пропоксибензойної кислоти;
- 30 4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
- 35 2-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
 2-фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропілбензойної кислоти;
 2-бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
- 40 4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 2-(4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонової кислоти;
- 45 [2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
 2-(4-{6-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-4-карбонової кислоти;
- 50 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-трифторметилбензолсульфонамід;
 {6-[4-(5-аміно-[1,3,4]тіадіазол-2-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
- 55 [2-(6,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(2-метил-1Н-імідазол-4-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
 4-(4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-тіазол-2-карбонової кислоти;
- 60 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-{6-[4-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойної кислоти;
 2-циклопентилокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;

- 2-бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
 4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойної кислоти;
 5 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутоксibenзойної кислоти;
 4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-2-метилпіримідин-4-іл}-2-ізобутилбензойної кислоти;
 10 2-хлор-4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-пропоксibenзойної кислоти;
 4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-фтор-6-пропоксibenзойної кислоти;
 15 4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-(2,2,2-трифторетиламіно)-бензойної кислоти;
 [2-(5-хлор-7-метил-[1,3]діоксоло[4,5-е]індол-6-іл)-етил]-{6-[3-етиламіно-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-аміну;
 {6-[3-етокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
 20 {6-[3-етокси-4-(1Н-тетразол-5-іл)-феніл]-піримідин-4-іл}-[2-(4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну;
 3-(4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніл)-4Н-[1,2,4]оксадіазол-5-ону;
 25 2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-ізобутоксibenзойної кислоти;
 [2-(6-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 [2-(7-фтор-2,4-диметиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 30 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 [2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 [2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(1-метил-1Н-індол-5-іл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойної кислоти;
 35 2-хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойної кислоти;
 2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-6-(2,2,2-трифторетокси)-бензойної кислоти;
 40 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-[6-(4-піразин-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-аміну;
 6-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-1,2-дигідроіндазол-3-ону;
 3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-карбонової кислоти;
 45 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-гідрокситіофен-2-карбонової кислоти;
 1-(3-етокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-тіофен-2-іл)-етанолу;
 складного метилового ефіру (2-етокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтової кислоти;
 50 7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-трифторметилпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
 3-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-5-метоксибензойної кислоти;
 55 7-фтор-4-метоксі-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-бензоімідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1Н-індол-2-карбонітрилу;
 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-N-(2-метоксіетил)-бензаміду;
 7-фтор-1-[2-(6-імідазо[1,2-а]піридин-6-ілпіримідин-4-іламіно)-етил]-4-метоксі-1Н-індол-2-карбонітрилу;
 60

- 7-фтор-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
1-{2-[6-(2-циклопропілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
- 5 1-{2-[6-(2-азетидин-1-ілпіридин-4-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-7-фтор-4-метоксі-1H-індол-2-карбонітрилу;
4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метил-3-оксо-2,3-дигідро-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрилу;
- 10 7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метоксі-1H-індазол-6-іл)-піримідин-4-іламіно]-етил}-1H-індол-2-карбонітрилу;
(4-{6-[2-(4-хлор-2-ціано-6,7-дифторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеноксі)-оцтової кислоти;
5-{6-[2-(4-хлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
- 15 5-{6-[2-(2-ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
(4-{6-[2-(2-ціано-5,6-дифтор-4-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксифеніламіно)-оцтової кислоти;
5-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 20 2-бутоксі-4-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-бензойної кислоти;
5-{6-[2-(4,7-дихлор-5-фтор-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-етокситіофен-2-карбонової кислоти;
- 25 (2-етокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феніламіно)-оцтової кислоти;
5-{6-[2-(2-ціано-7-фторіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
- 30 5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-трифторметилтіофен-2-карбонової кислоти;
5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-ціаноіндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-3-фтортіофен-2-карбонової кислоти;
[6-(3-етоксі-4-оксазол-2-ілфеніл)-піримідин-4-іл]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метиліндол-1-іл)-етил]-аміну та
- 35 (2-хлор-4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-феноксі)-оцтової кислоти;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
12. Сполука 4-{6-[2-(2-хлор-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.
- 40 13. Сполука 4-{6-[2-(2-ціано-7-фтор-4-метоксііндол-1-іл)-етиламіно]-піримідин-4-іл}-2-етоксибензойна кислота або її фармацевтично прийнятна сіль.
14. Фармацевтична композиція, що містить як активний агент сполуку за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль та щонайменше один терапевтично інертний наповнювач.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування як
- 45 лікарський засіб.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для попередження або лікування захворювань, вибраних з групи, яка складається із злоякісного новоутворення; болю; ендометріозу; аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок; гострих ішемічних синдромів у хворих з атеросклерозом; пневмонії; та нейродегенеративних
- 50 захворювань; або для застосування для контролю жіночої фертильності.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для попередження або лікування злоякісного новоутворення, вибраного з меланоми; раку легень; раку сечового міхура; карцином нирок; злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту; раку ендометрія; раку яєчників; раку шийки матки та нейробластоми.
- 55 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для приготування лікарського засобу для попередження або лікування захворювань, вибраних з групи, яка складається із злоякісного новоутворення; болю; ендометріозу; аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок; гострих ішемічних синдромів у хворих з атеросклерозом; пневмонії; та нейродегенеративних захворювань; або для контролю жіночої
- 60 фертильності.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування у способі модулювання імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину; де зазначений спосіб реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта.
- 5 20. Спосіб модулювання імунної відповіді у суб'єкта, що має пухлину, який включає введення ефективною кількості сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі, де зазначена ефективна кількість реактивує імунну систему у пухлині зазначеного суб'єкта.
- 10 21. Спосіб профілактики або лікування злоякісного новоутворення; болю; ендометріозу; аутосомно-домінантної полікістозної хвороби нирок; гострих ішемічних синдромів у хворих з атеросклерозом; пневмонії; та нейродегенеративних захворювань; або контролю жіночої фертильності, що включає введення суб'єкту, який цього потребує, сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі.
- 15 22. Сполука за будь-яким з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль для застосування для попередження або лікування злоякісного новоутворення, де зазначену сполуку необов'язково застосовують у комбінації з одним або декількома хіміотерапевтичними засобами та/або радіотерапією, та/або таргетною терапією.