

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037953

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.06.11

(21) Номер заявки
201891179

(22) Дата подачи заявки
2016.11.17

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(54) N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ АНТАГОНИСТОВ
PGE2 РЕЦЕПТОРОВ

(31) PCT/EP2015/077269

(32) 2015.11.20

(33) EP

(43) 2018.11.30

(86) PCT/EP2016/078028

(87) WO 2017/085198 2017.05.26

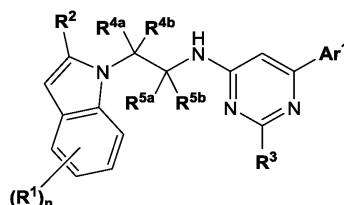
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИДОРСИА ФАРМАСЬЮТИКЛЗ ЛТД
(CH)

(72) Изобретатель:
Фретц Хайнц, Льютье Изабель,
Потье Жюльен, Рихард-Бильдштайн
Сильвия, Сифферлен Тьерри (CH),
Видер Петерс Лоренца (DE), Поцци
Давиде, Корминбёф Оливье (CH)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(56) EP-A1-2014657
EP-A1-2711364

(57) Изобретение относится к производным формулы (I)



Формула (I),

где $(R^1)_n$, R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и Ar^1 принимают значения, как указано в описании, к их фармацевтически приемлемым солям и к их применению в качестве лекарственных средств, к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений формулы (I), и в особенности к их применению в качестве антагонистов рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4.

B1

037953

037953

B1

Настоящее изобретение относится к новым N-замещенным индольным производным формулы (I) и их применению в качестве лекарственных средств. Изобретение также касается родственных аспектов, включая фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I), и их применение в качестве антагонистов PGE2 рецепторов EP2 (называемых также PTGER2 и называемых также PGE2 рецепторы EP2 подтипа) и/или EP4 (называемых также PTGER4, называемых также EP4R и называемых также PGE2 рецепторы EP4 подтипа). Соединения формулы (I) в особенности могут применяться в виде отдельных средств или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами и/или химиотерапией, и/или радиотерапией, и/или иммунотерапией для предотвращения/профилактики или лечения злокачественных новообразований, в частности предотвращения/профилактики или лечения меланомы, рака легких, рака мочевого пузыря, карцином почек, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки и нейробластомы.

Простагландин E2 (PGE2) является биоактивным липидом, который может вызывать широкий спектр биологических действий, связанных с воспалением и злокачественным новообразованием. PGE2 относится к простаноидному семейству липидов. Циклооксигеназа (COX) является скоростью-лимитирующим ферментом в синтезе ряда биологических медиаторов, называемых простааноидами, состоящими из простагландинов PGD2, PGE2, PGF2 α , простациклина PGI2 и тромбоксана TXA2. Простааноиды функционируют через активацию семи трансмембранных связанных с G-белком рецепторов (GPCR), в частности EP1, EP2, EP3 и EP4 являются рецепторами для PGE2. Активация как EP2, так и EP4 посредством PGE2 вызывает стимуляцию аденилатциклазы, что приводит к повышению уровней цитоплазматического cAMP с иницированием многочисленных нисходящих событий через его прототипную эффекторную протеинкиназу A. Кроме того, PGE2 также способен к передаче сигналов посредством PI3K/AKT и Ras-MAPK/ERK сигнализации.

Злокачественные новообразования фигурируют среди основных причин смерти во всем мире. Опухоли состоят не только из аномально пролиферирующих злокачественных клеток, но также и функционально поддерживающего микроокружения. Это микроокружение опухоли состоит из сложного набора клеток, компонентов внеклеточного матрикса и сигнальных молекул и создается измененной связью между стромальными и опухолевыми клетками. По мере увеличения размеров опухолей они вызывают выработку разнообразных факторов, которые могут помочь росту опухоли, таких как ангиогенные факторы (способствующие вращанию кровеносных сосудов), или которые могут помочь избежать атаки иммунного ответа хозяина. PGE2 является таким иммуномодуляторным фактором, продуцируемым в опухолях. Хорошо доказано, что COX2, главным образом через PGE2, содействует общему росту опухолей и повышающе регулируется и коррелирует с клиническим исходом в значительной процентной доле широко распространенных злокачественных новообразований, в особенности колоректального рака, рака желудка, пищевода, поджелудочной железы, молочной железы и рака яичников. Высокие уровни экспрессии COX-2 и PGE2 связывают с неопластической трансформацией, ростом клеток, ангиогенезом, инвазивностью, метастазированием и иммунной эвазией.

Обнаружение того, что COX2 сверхэкспрессируется и играет важную роль в канцерогенезе в случае злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая, среди прочих, рак пищевода, желудка и колоректальный рак, привело к тому, что COX-ингибиторы (коксибы), включая целекоксиб, и другие нестероидные противовоспалительные средства (NSAID), включая аспирин, являются одними из наиболее изученных химиопрофилактических средств для профилактики злокачественных новообразований, находящихся на стадии разработки на сегодняшний день (для обзора см, например, Wang R. et al., *Curr Pharm Des.* 2013; 19(1):115-25; Garcia Rodriguez L.A. et al., *Recent Results Cancer Res.* 2013; 191:67-93, Sahin I.H. et al., *Cancer Lett.* 2014, апрель 10; 345(2):249-57; Drew DA et al., *Nat. Rev. Cancer*, 2016, 16:173; Brotons C. et al., *Am. J. Cardiovasc Drugs.* 2015, апрель; 15(2):113).

В дополнение к COX2 и PGE2, также и EP рецепторы, в особенности EP2 и EP4, aberrантно сверхэкспрессируются в многочисленных типах злокачественных новообразований, в особенности при злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и раке поджелудочной железы. Кроме того, сверхэкспрессия PGE2 и/или EP2 и/или EP4 коррелирует с прогрессированием заболеваний в случае некоторых типов злокачественных новообразований, таких как плоскоклеточная карцинома пищевода (Kuo K.T. et al., *Ann Surg Onc.* 2009; 16(2), 352-60); плоскоклеточная карцинома легкого (Alaa M. et al., *Int. J. Oncol.* 2009, 34(3); 805-12); рак предстательной железы (Miyata Y. et al., *Urology*, 2013, 81(1):136-42); Badawi A.F и Badr M.Z. *Int. J. Cancer.* 2003, 103(1):84-90); плоскоклеточная карцинома головы и шеи (Gallo O. et al., *Hum Pathol.* 2002, 33(7):708-14).

В соответствии с исследованиями, выполненными с коксибами, нокаут COX1, COX2, микросомальной простагландин Е синтазы 1 (mPTGES1), EP2 или EP4 у мышей приводил к уменьшению частоты и прогрессирования опухолей в различных моделях. Напротив, сверхэкспрессия COX2 или mPTGES1 у трансгенных мышей приводила к увеличению частоты опухолей и опухолевой нагрузки (для обзора см. Nakanishi M и Rosenberg D.W, *Seminars in Immunopathology*, 2013, 35:123-137; Fischer S.M. et al., *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2011 Nov; 4(11):1728-35; Fulton A.M. et al., *Cancer Res.* 2006; 66(20); 9794-97). Несколько фармакологических исследований ингибирования роста и прогрессирования опухоли с применением

антагонистов EP рецепторов или ингибиторов COX2 в различных моделях опухолей были проведены на мышцах. Среди прочего, EP антагонисты и/или ингибиторы COX2 снижали рост опухоли и метастазирование в экспериментальных моделях колоректального рака (например, Yang L. et al., *Cancer Res.* 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A. et al., *JBC*, 279(28); 29797-29804), карцином легких (Sharma S. et al., *Cancer Res.* 2005 65(12), 5211-5220), желудочно-кишечного злокачественного новообразования (Oshima H. et al., *Gastroenterology*, 2011, 140(2); 596-607; Fu S.L. et al., *World J. Gastroenterol.* 2004, 10(13); 1971-1974), рака молочной железы (Kundu N. et al., *Breast Cancer Res. Treat.* 117, 2009; 235-242; Ma X. et al., *Oncol Immunology*, 2013; Xin X. et al., *Lab Investigation*, 2012, 1-14; Markosyan N и др.; *Breast Cancer Res.* 2013, 15:R75), рака предстательной железы (Xu S. et al., *Cell Biochem. Biophys.* 2014, Terada et al., *Cancer Res.* 70(4) 2010; 1606-1615), рака поджелудочной железы (Al-Wadei H.A. et al., *PLOS One*, 2012, 7(8):e43376; Funahashi H. et al., *Cancer Res.* 2007, 67(15):7068-71). Ингибиторы COX2 сначала были одобрены для лечения семейного аденоматозного полипоза (FAP), который является наследственным синдромом предрасположенности к колоректальному раку, но позже отказались от них в связи с побочными сердечно-сосудистыми эффектами. Механистически, PGE2 сигнализация главным образом вовлечена в перекрестные взаимодействия между опухолевыми и стромальными клетками, тем самым создавая микроокружение, которое благоприятно для роста опухоли. В частности, PGE2 сигнализации через EP2 и EP4 может, например, (i) подавлять цитотоксичность естественных клеток-киллеров и выработку ими цитокинов, (ii) исказить поляризацию опухоль-ассоциированных макрофагов в пользу опухоль-промотирующих M2 макрофагов (см., например, Nakanishi Y. et al., *Carcinogenesis*, 2011, 32:1333-39), (iii) регулировать активацию, экспансию и эффекторную функцию как Tregs (регуляторные Т-клетки), так и MDSC (супрессорные клетки миелоидного происхождения), которые являются мощными иммуносупрессивными клетками, накапливающимися в опухолях как пациентов, так и экспериментальных животных моделей (см., например, Sharma S. et al., *Cancer Res.* 2005, 65(12):5211-20; Sinha P. et al., *Cancer Res.* 2007, 67(9), 4507-4513; Obermajer N. et al., *Blood*, 2011, 118(20):5498-5505); (iv) понижая экспрессию IFN- γ , TNF- α IL-12 и IL-2 в иммунных клетках, таких как естественные клетки-киллеры, Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги, нарушая способность этих иммунных клеток индуцировать апоптоз опухолевых клеток и сдерживать онкогенез (см., например, Bao Y.S. et al., *Int. Immunopharmacol.* 2011; 11(10):1599-605; Kim J.G и Hahn Y.S. *Immunol. Invest.* 2000; 29(3):257-69; Demeure C.E. et al., *Eur. J. Immunol.* 1997; 27(12):3526-31; Mitsushashi M. et al., *J. Leukoc. Biol.* 2004; 76(2):322-32; Pockaj B.A. et al., *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11(3):328-39; (v) подавлять активацию, IL-2 ответность, экспансию и цитотоксичность Т-клеток, тем самым способствуя местной иммуносупрессии (см., например, Specht C et al., *Int. J. Cancer* 2001; 91:705-712); (vi) ингибировать созревание дендритных клеток, их способность представлять антигены и вырабатывать IL-12, что приводит к abortивной активации цитотоксических Т-клеток (см., например, Ahmadi M. et al., *Cancer Res.* 2008, 68(18):7250-9; Stolina M. et al., *J. Immunol.* 2000, 164:361-70); (vii) регулировать ангиогенез опухоли (образование новых кровеносных сосудов для снабжения питательными веществами и кислородом) путем повышения подвижности клеток эндотелия и выживаемости, а также путем увеличения экспрессии VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) (см., например, Zhang Y и Daaka Y, *Blood*, 2011; 118(19):5355-64; Jain S. et al., *Cancer Res.* 2008; 68(19):7750-9; Wang и Klein, *Molecular Carcinogenesis*, 2007, 46:912-923; (viii) повышать выживаемость опухолевых клеток (через PI3K/AKT и MAPK сигнализацию). Для обзора см, например, Kalinski P, *J. Immunol.* 2012, 188(1), 21-28; Obermajer N. et al., *Oncoimmunology*, 1(5), 762-4; Greenhough A. et al., *Carcinogenesis*, 2009, 30(3), 377-86; Wang D и Dubois R.N, *Gut.* 2006, 55, 115-122; Harris S.G. et al., *Trends Immunol.* 2002, 22, 144-150).

Было показано, что коксибы делают опухолевые клетки более чувствительными к лучевой и химиотерапии, и были выполнены или продолжаются несколько клинических исследований комбинирования коксибов с радио- и/или химиотерапией (для обзора см, например, Ghosh N. et al., *Pharmacol. Rep.* 2010 март-апрель; 62(2):233-44; Davis T.W. et al., *Am. J. Clin. Oncol.* 2003, 26(4):S58-61; см. также Higgins J.P. et al., *Cancer Biol. Ther.* 2009, 8:1440-49).

Кроме того, существуют некоторые доказательства аддитивных эффектов и/или синергизма между коксибами и ингибиторами рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) (см., например, Zhang X. et al., *Clin. Cancer Res.* 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi N.H. et al., *J. Gastrointest. Oncol.* 2014, 5(1):57-66) и ингибиторами ароматазы (см., например, Generali D. et al., *Br. J. Cancer.* 2014; 111(1):46-54; Lustberg M.B. et al., *Clin. Breast. Cancer.* 2011 август; 11(4):221-7; Falandry C. et al., *Breast. Cancer Res. Treat.* 2009 август; 116(3):501-8; Chow L.W. et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2008, 111(1-2):13-7).

Более того, аддитивные/синергические эффекты были замечены в различных мышечных моделях опухолей, когда аспирин (ингибитор COX1/2) комбинировали с анти-VEGF антителом (Motz G.T. et al., *Nat. Med.* 2014, 20(6):607), и эта комбинация в настоящее время проходит клинические исследования (NCT02659384).

В последнее время было показано, что различные иммунотерапевтические подходы при комбинировании могут проявлять усиленную противоопухолевую эффективность. Таким образом, в связи с иммуномодулирующими свойствами PGE2 коксибы также применялись в комбинации с различными иммунотерапевтическими подходами. В частности, аддитивные или даже синергические эффекты можно было

наблюдать при комбинировании коксидов с вакцинацией дендритными клетками в крысиной модели глиомы и в мышинной модели мезотелиомы или меланомы (Zhang H. et al., *Oncol. Res.* 2013; 20(10):447-55; Veltman J.D. et al., *BMC Cancer.* 2010; 10:464; Toomey D. et al., *Vaccine.* 2008 июнь 25; 26(27-28):3540-9); с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) при опухолях головного мозга у мышей (Eberstål S. et al., *Int. J. Cancer.* 2014 июнь 1; 134(11):2748-53); с гамма-интерфероном (IFN- γ) при опухолях головного мозга (Eberstål S. et al., *Cancer Immunol Immunother.* 2012, 61(8): 1191-9); с вакцинацией дендритными клетками или с GM-CSF в мышинной модели рака молочной железы (Hahn T. et al., *Int. J. Cancer.* 2006, 118(9):2220-31) и с аденовирусной терапией интерфероном бета (IFN- β) в мышинной модели мезотелиомы (DeLong P. et al., *Cancer Res.* 2003 Nov 15; 63(22):7845-52). По указанным соображениям, аддитивные или даже синергические эффекты коксидов и/или EP2 и/или EP4 антагонистов также можно предвидеть со средствами, действующими на цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4), такими как антитела анти-CTLA-4; антитела анти-TIM-3, антитела анти-Lag-3; антитела анти-TIGIT; или, в частности, со средствами, действующими на белок программируемой смерти клетки 1 (PD1), такими как антитела анти-PD1 или анти-PDL1 (лиганд-1 программируемой гибели клетки) (Yongkui Li et al., *Oncoimmunology*, 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S. et al., *Cell*, 2015, 162; 1-14; WO 2013/090552, что указывает на синергический эффект двойной EP2 и EP4 блокады в комбинации со средствами, действующими на PD1.

Аденозин является другим эндогенным фактором с противовоспалительными свойствами, который генерируется через активность эктонуклеотидаз, CD39 и CD73, экспрессируемых на различных типах клеток, включая регуляторные Т-клетки (Treg) (Mandapathil M. et al., *J. Biol. Chem.* 2010; 285(10):7176-86). Иммунные клетки также реагируют на аденозин, потому что они несут рецепторы для ADO, которые являются в основном A2a/A2b типа (Hoskin D.W. et al., *Int. J. Oncol.* 2008, 32:527-535). Сигнализация через аденозиновые рецепторы и EP2/EP4 рецепторы сходится на цитоплазматической аденилатциклазе, приводя к повышающей регуляцией cAMP. Было показано, что аденозин и PGE2 действуют совместно в супрессии иммунных ответов, опосредованных регуляторными Т-клетками (Mandapathil M. et al., *J. Biol. Chem.* 2010; 285(36):27571-80; Caiazzo E. et al., *Biochem. Pharmacol.* 2016; 112:72-81). Таким образом, настоящие EP2 и/или EP4 антагонисты могут быть полезными, отдельно или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами: и/или химиотерапией, и/или радиотерапией, и/или иммунотерапией; в частности в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, ингибиторами EGFR, ингибиторами ароматазы, антиангиогенными лекарственными препаратами, ингибиторами аденозина, иммунотерапией, такой как в особенности блокада PD1 и/или PDL1, или другими видами таргетной терапии; для предотвращения/профилактики или лечения злокачественных новообразований, особенно для предотвращения/профилактики или лечения рака кожи, включая меланому, включая метастатическую меланому; рака легких, включая немелкоклеточный рак легких; рака мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; карциномы почек, включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную карциному почек; злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак пищевода, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному и рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или дуктальная карцинома поджелудочной железы; рака эндометрия; рака яичников; рака шейки матки; нейробластомы; рака предстательной железы включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; опухолей головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформную глиобластому, медуллобластому, менингиомы; рака молочной железы, включая трижды негативную карциному молочной железы; опухолей ротовой полости; опухолей носоглотки; торакального рака; рака головы и шеи; лейкозов, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карцином; аденокарцином; тиреоидной карциномы, включая папиллярную тиреоидную карциному; хориокарциномы; саркомы Юинга; остеосаркомы; рабдомиосаркомы; саркомы Капоши; лимфом, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа; множественных миелом; и опухолей, индуцированных вирусом.

Кроме того, селективные или двойные EP2 и/или EP4 антагонисты могут быть полезными в случае некоторых других заболеваний или расстройств, отвечающих, например, на лечение ингибиторами COX2, с тем преимуществом, что EP2 и/или EP4 антагонисты не должны обладать потенциальными сердечно-сосудистыми побочными эффектами, наблюдаемыми с COX2 ингибиторами, которые главным образом обусловлены влиянием на синтез PGI2 и TXA2 (см., например, Boyd M.J. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21, 484, 2011). Например, блокада выработки простагландина ингибиторами COX является популярным способом лечения боли, включая в особенности воспалительную боль и болезненную менструацию. Таким образом, EP2 и/или EP4 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты могут быть полезными для лечения боли, в особенности воспалительной боли. На примере EP2 нокаутных мышей показано, что EP2 антагонисты можно применять для лечения воспалительной гипералгезии (Reinold H. et al., *J. Clin. Invest.* 2005, 115(3):673-9). Кроме того, EP4 антагонисты оказывают положительное влияние *in vivo* в моделях воспалительной боли (например, Murase A, *Eur. J. Pharmacol.* 2008; Clark P, J.

Pharmacol. Exp. Ther. 2008; Maubach K.A. Br. J. Pharmacol. 2009; Colucci J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, Boyd M.J. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett 2011, Chn Q. et al., Br. J. Pharmacol. 2010, Nakao K. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007 август; 322(2):686-94). Введение EP2 в комбинации с антагонистом EP4 показало значительное, но частичное подавление воспаления суставов в мышинной модели коллаген-индуцированного артрита (Honda T. et al., J. Exp. Med. 2006, 203(2):325-35).

EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты можно применять для снижения женской фертильности, т.е. было показано, что они предотвращают беременность при применении в качестве контрацептива на макаках (Peluffo M.C. et al., Hum Reprod. 2014). EP2 нокаутные мыши имеют сниженную фертильность, меньшие размеры помета и уменьшенную экспансию кумулюса (Matsumoto et al., Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki et al., PNAS, 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley S.L. J. Clin. Invest. 1999, 103(11): 1539-45; Kennedy C.R. et al., Nat. Med. 1999 5(2):217-20).

Существует также обоснование того, что EP2 и/или EP4 антагонисты можно применять для предотвращения или лечения эндометриоза: например EP2, EP3 и EP4 и COX2 сверхэкспрессируются в эндометриальных клеточных линиях и тканях (например, Santulli P. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014, 99(3):881-90); было показано, что лечение антагонистами ингибирует адгезию эндометриальных клеток *in vitro* (Lee J. et al., Biol. Reprod. 2013, 88(3):77; Lee J. et al., Fertil Steril 201, 93(8):2498-506); также было показано, что COX2 ингибиторы уменьшают поражения эндометрия у мышей посредством EP2 (Chuang P.C. et al., Am. J. Pathol. 2010, 176(2):850-60); и лечение антагонистами, как было показано, индуцируют апоптоз клеток эндометрия *in vitro* (Banu S.K. et al., Mol endocrinol. 2009, 23(8) 1291-305).

Двойные EP2/EP4 антагонисты, или комбинация селективных антагонистов EP2 с селективными антагонистами EP4, могут потенциально применяться в случае аутоиммунных расстройств; например, было показано, что они эффективны в мышинной модели в случае рассеянного склероза (МС) (Esaki Y. et al., PNAS, 2010, 107(27):12233-8; Schiffmann S. et al., Biochem. Pharmacol. 2014, 87(4):625-35; см. также Kofler D.M. et al., J. Clin. Invest. 2014, 124(6):2513-22). Активация EP2/EP 4 сигнализации в клетках *in vitro* (Kojima F. et al., Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2009, 89:26-33) связывает двойные или селективные EP2 и/или EP4 антагонисты с лечением ревматоидного артрита. Кроме того, сообщалось о повышенных уровнях PGE(2) в синовиальной жидкости и хрящах пациентов с остеоартритом (ОА) и было показано, что PGE2 стимулирует деградацию матрикса в остеоартритных хондроцитах посредством рецептора EP4 (Attur M. et al., J. Immunol. 2008; 181(7):5082-8).

Сверхэкспрессию EP4 связывают с усиленной воспалительной реакцией в атеросклеротических бляшках пациентов Cipollone F. et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2005, 25(9); 1925-31), поэтому применение EP4 и/или (двойных EP2/EP4 антагонистов может быть показано для стабилизации бляшек и предотвращения/профилактики острых ишемических синдромов. Кроме того, дефицит EP4 подавляет ранний атеросклероз, ставя под угрозу выживаемость макрофагов (Babaev V.R. et al., Cell Metab. 2008 декабрь; 8(6):492-501). EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты также могут быть полезными для лечения пневмонии: внутрилегочное введение апоптотических клеток продемонстрировало, что PGE(2) через EP2 вызывает последующее ухудшение рекрутинга лейкоцитов в легкие и клиренса *Streptococcus pneumoniae*, а также усиленную генерацию IL-10 *in vivo* (Medeiros A.I. et al., J. Exp. Med. 2009, 206(1):61-8).

Кроме того EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты могут быть полезными для лечения нейродегенеративных заболеваний (для обзора см. Cimino P.J. et al., Curr. Med. Chem. 2008;15(19):1863-9). EP2 рецептор ускоряет прогрессирование воспаления в мышинной модели амиотрофического латерального склероза (ALS) (Liang X. et al., Ann. Neurol. 2008, 64(3):304-14); COX2 ингибиторы были показаны в качестве нейропротекторных в моделях удара, болезни Паркинсона и ALS на грызунах (для обзора см. Liang X. et al., J. Mol. Neurosci. 2007, 33(1):94-9), сниженную нейротоксичность наблюдали в EP2 нокаутных мышях, которые получали паркинсонический токсикант (Jin J. et al., J. Neuroinflammation, 2007, 4:2), PGE2 через EP2 усугубляет нейродегенерацию в культивируемых клетках крыс (Takadera T. et al., Life Sci. 2006, 78(16):1878-83); сниженную амилоидную нагрузку наблюдали в мышинной модели болезни Альцгеймера в сочетании с EP2 нокаутными мышами (Liang X. et al., J. Neurosci. 2005, 25(44):10180-7; Keene C.D. et al., Am. J. Pathol. 2010, 177(1):346-54). EP2 нулевые мыши защищены от CD14-зависимого/опосредованного врожденным иммунитетом нейронального повреждения при нейродегенеративном заболевании (Shie F.S. et al., Glia, 2005, 52(1):70-7); PGE2 через EP2 усиливает экспрессию белка-предшественника амилоида (APP) в культивируемых крысиных микроглиальных клетках (Pooler A.M. et al., Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30). EP2 антагонист ограничивает окислительное повреждение от активации врожденного иммунитета (внутричерепная инъекция LPS) в головном мозге и может применяться в случае деменции Альцгеймера или деменции, связанной с ВИЧ (Montine T.J. et al., J. Neurochem. 2002, 83(2):463-70). В мышинной модели болезни Альцгеймера когнитивная функция может быть улучшена путем генетического и фармакологического ингибирования EP4 (Hoshino T. et al., J. Neurochem. 2012, 120(5):795-805).

EP2 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты также могут быть полезными для лечения аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD): PGE2 через EP2 индуцирует цистогенез эпителиальных клеток почек человека; и было найдено, что EP2 сверхэкспрессируется в образцах от больных

(Elberg G. et al., Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2007, 293(5):F1622-32).

EP4 и/или двойные EP2/EP4 антагонисты также могут быть полезными для лечения остеопороза: PGE2 стимулирует резорбцию кости главным образом через EP4 и частично через EP2 (Suzawa T et al., Endocrinology. 2000, апрель; 141(4): 1554-9), EP4 нокаутные мыши показали ослабленную резорбцию кости (Miyaura C et al., J. Biol. Chem. 2000, 275(26):19819-23) и EP4 антагонисты показали частичное ингибирование PGE(2)-стимулированного остеокластогенеза и остеокластической резорбции кости (Tomita M. et al., Bone. 2002, январь; 30(1):159-63).

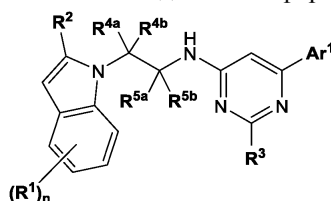
WO 2008/152093 раскрывает селективные модуляторы EP2 рецепторов, которые содержат индольное кольцо, присоединенное к остальной части молекулы в положении 3, и пиримидиновый фрагмент, который, однако, не замещен непосредственно присоединенным ароматическим заместителем.

WO 2006/044732 раскрывает пиримидиновые соединения, которые являются модуляторами PGD2 и, как заявлено, являются полезными, например, при лечении аллергических заболеваний; однако, например, иллюстративное соединение CAS 1001913-77-4, которое было протестировано, оказалось неактивным в отношении как EP2, так и EP4 рецепторов в *in vitro* анализе, изложенном в экспериментальном разделе ниже.

WO 2008/006583 раскрывает пиримидиновые производные, которые являются ингибиторами ALK-5.

WO 2006/044732 и WO 2008/039882 раскрывают определенные пиримидиновые производные в качестве антагонистов рецептора простагландина D2. Пиримидин-2-ильные производные раскрыты в документах WO 2013/020945, WO 2012/127032, WO 2011/144742, Bioorg. Med. Chem. 2011, 21(13) 4108-4114 и Bioorg. Med. Chem. 2011, 21(1):66-75. Определенные индол-1-ацетамидные соединения известны в качестве библиотечных соединений, например CAS 1448123-30-5 и CAS 1448075-88-4. Дальнейшие соединения, которые, как заявлено, являются активными в качестве противораковых средств, раскрыты в WO 2006/128129, WO 2008/008059 и Bioorg. Med. Chem. 2013, 21(2), 540-546. Настоящее изобретение обеспечивает новые N-замещенные индольные производные формулы (I), которые являются модуляторами рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4. Определенные соединения настоящего изобретения являются двойными антагонистами, как рецептора EP2, так и рецептора EP4. Соединения настоящего изобретения, таким образом, могут быть полезными для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний, которые отвечают на блокировку рецепторов EP2 и/или рецепторов EP4, таких как в особенности злокачественные новообразования; а также боль, включая в особенности воспалительную боль и болезненную менструацию; эндометриоз; острые ишемические синдромы у больных с атеросклерозом; пневмония; нейродегенеративные заболевания, включая амиотрофический латеральный склероз, удар; болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и связанная с ВИЧ деменция; аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек; и для контроля женской фертильности.

1) Первый аспект изобретения относится к соединениям формулы (I)



Формула (I),

где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на индольном кольце, где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси, или циано; или

два R^1 вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$ и оставшийся R^1 , если присутствует, представляет собой галоген;

R^2 представляет собой (C_{1-4}) алкил, галоген или циано;

R^3 представляет собой водород, метил или трифторметил;

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой водород или метил;

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой водород или метил;

Ar^1 представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-6}) алкила;

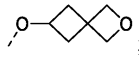
(C_{1-4}) алкокси;

(C_{1-3}) фторалкила, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидрокси;

(C_{1-3}) фторалкокси;

галогена;

циано;

(C_{3-6}) циклоалкила, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил незамещен или монозамещен amino;
 (C_{4-6}) циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидрокси, или метокси;
 (C_{3-6}) циклоалкилокси;
 гидрокси;
 нитро;
 $-B(OH)_2$;
 2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтила;
 $-X^1-CO-R^{O1}$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-S-CH_2^*$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO^*-$, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{O1}$; и
 R^{O1} представляет собой
 $-OH$;
 $-O-(C_{1-4})$ алкил;
 $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, фенил или $-NH_2$;
 $-O$ -фенил;
 $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;
 $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;
 $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ или
 $(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-$;
 $-CO-CH_2-CN$;
 $-CO-CH_2-OH$;
 $-CO-H$;
;
;
 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;
 гидрокси (C_{1-4}) алкила;
 дигидрокси (C_{2-4}) алкила;
 гидрокси (C_{2-4}) алкокси;
 (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкокси;
 $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{2-3}) фторалкил, или $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил; или R^{N1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил и R^{N2} независимо представляет собой $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкил, $-CO-(C_{1-3})$ алкилен-ОН, или $-CO-O-(C_{1-3})$ алкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;
 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, гидрокси (C_{2-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкил, диметиламино (C_{2-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси, гидрокси (C_{2-4}) -алкокси, бензилокси, или гидрокси;
 $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;
 $-SO_2-R^{S1}$, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C_{1-4}) алкил или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил;
 $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил или 2-фторвинил;
 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ила, или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ила;
 фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном;
 бензооксазол-2-ила; или
 $-(CH_2)_p-НЕТ$, где p представляет собой целое число 0 или 1 и где НЕТ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила, (C_{1-4}) алкокси, $-COOH$, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C_{3-5}) циклоалкила, или $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил; или
 Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила; (C_{1-4}) алкокси; (C_{1-3}) фторалкила; или $-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$, где R^{O2} представ-

ляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или

Ar¹ представляет собой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где указанный 8-10-членный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через ароматический кольцевой фрагмент; где указанный 8-10-членный гетероцикл независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо-, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил;

или к его фармацевтически приемлемым солям.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько стереогенных или асимметричных центров, таких как один или несколько асимметричных атомов углерода, которые могут присутствовать в (R)-, а также (S)-конфигурации.

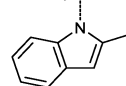
Соединения формулы (I) могут дополнительно охватывать соединения с одной или несколькими двойными связями, которые могут присутствовать в Z-, а также E-конфигурации, и/или соединения с заместителями в кольцевой системе, которые могут присутствовать, относительно друг друга, в цис-, а также трансконфигурации. Таким образом, соединения формулы (I) могут присутствовать в виде смесей стереоизомеров или предпочтительно в виде чистых стереоизомеров. Смесей стереоизомеров могут быть разделены с помощью способа, известного специалисту в данной области техники.

Термин "по существу чистый" при использовании в контексте стереоизомеров следует понимать в контексте настоящего изобретения в значении, что соответствующий стереоизомер присутствует с чистотой по меньшей мере 95 мас.%, в особенности по меньшей мере 99 мас.%, по отношению к соответствующему другому стереоизомеру/совокупности соответствующих других стереоизомеров.

Настоящее изобретение также включает изотопно меченые, в особенности ²H (дейтерий) меченые соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-31), причем такие соединения являются идентичными соединениям формулы (I), за исключением того, что один или каждый из большего числа атомов был заменен на атом, имеющий тот же самый атомный номер, но атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречаемой в природе. Изотопно меченые, в особенности ²H (дейтерий) меченые соединения формулы (I) и их соли включены в объем настоящего изобретения. Замещение водорода более тяжелым изотопом ²H (дейтерий) может привести к большей метаболической стабильности, приводящей, например, к повышенному *in vivo* периоду полувыведения или сниженной необходимой дозировке или может привести к снижению ингибированию ферментов цитохрома P450, в результате чего, например, улучшается профиль безопасности. В одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) не являются изотопно мечеными или они мечены только одним или несколькими атомами дейтерия. В подварианте осуществления соединения формулы (I) вообще не являются изотопно мечеными. Изотопномеченые соединения формулы (I) можно получить по аналогии со способами, описанными в настоящем документе далее, но с использованием подходящего изотопного варианта пригодных реагентов или исходных веществ.

В данном документе связь, начерченная пунктирной линией, показывает точку присоединения на-

черченного радикала. Например, начерченный ниже радикал



представляет собой 2-метил-1H-индол-1-ильную группу.

В некоторых случаях соединения формулы (I) могут включать таутомерные формы. Такие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. В случае, когда таутомерные формы существуют в определенном остатке, и только одна форма такого остатка раскрыта или определена, подразумевается, что и другая(ие) таутомерная(ые) форма(ы) также охвачена(ы) в таком раскрытом остатке. Например, группу 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил следует понимать как также охватывающую ее таутомерные формы 2-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-ил и 2-гидрокси-3H-бензо[d]имидазол-5-ил. Подобным образом, 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил (альтернативно называемый 5-оксо-4H-[1,2,4]оксадиазол-3-илом) охватывает его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил и 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил (альтернативно называемый 3-оксо-2H-[1,2,4]оксадиазол-5-илом) охватывает его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил. Если для соединений, солей, фармацевтических композиций, заболеваний и т.п. используется форма множественного числа, то подразумевается также одно единственное соединение, соль или т.п.

Любую ссылку на соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-31) следует понимать как относящуюся также к солям (и в особенности фармацевтически приемлемым солям) таких соединений, в зависимости от конкретного случая и целесообразности.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют желаемую биологическую активность соединения изобретения и демонстрируют минимальные нежелательные токсические воздействия. Такие соли включают соли присоединения неорганических или органических кислот и/или оснований, в зависимости от присутствия основных и/или кислотных групп в соединении изобретения. В качестве справочной информации см, например, "Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (ред), Wiley-VCH, 2008; и

"Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (ред), RSC Publishing, 2012. Определения, представленные в настоящем описании, предназначены для применения равным образом и к соединениям формулы (I), как определено в любом из вариантов осуществления 1)-26) и с учетом соответствующих изменений по всему описанию и формуле изобретения, если только иное недвусмысленным образом изложенное определение не обеспечивает более широкое или более узкое определение. Совершенно ясно, что определение или предпочтительное определение термина определяет и может заменять соответствующий термин независимо от (и в комбинации с) любого(ым) определения(ем) или предпочтительного(ым) определения(ем) любого или всех других терминов, как указано в настоящем документе. В случаях, когда группа Ar^1 или ее заместители определены дополнительно, такие определения предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к группам (Ar-I), (Ar-II), (Ar-IV), (Ar-V) и (Ar-VI) и их соответствующим заместителям.

В случаях, когда заместитель указывается в качестве необязательного, следует понимать, что такой заместитель может отсутствовать, и в этом случае все положения, имеющие свободную валентность (к которым такой необязательный заместитель мог бы быть присоединен; такие как, например, кольцевые атомы углерода и/или кольцевые атомы азота в ароматическом кольце, которые имеют свободную валентность), замещены водородом при необходимости. Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод; в особенности фтор, хлор или бром; предпочтительно фтор или хлор.

Термин "алкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенную углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до шести атомов углерода. Термин " (C_{x-y}) алкил" (x и y, каждый, представляют собой целое число) относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-6}) алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. Примерами алкильных групп являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, 3-метилбутил, 2,2-диметилпропил и 3,3-диметилбутил. Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, что в случае, если группа называется, например, пропил или бутил, то подразумевается н-пропил, соответственно н-бутил. Предпочтительными являются метил и этил. Наиболее предпочтительным является метил. Предпочтительными заместителями радикала Ar^1 , являющегося фенилом или 5-или 6-членным гетероарилем, являются метил, этил, пропил, изобутил, 1-метилпропан-1-ил, трет-бутил, 3-метилбутил.

Термин " (C_{x-y}) алкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Предпочтительно точки присоединения (C_{1-y}) алкиленовой группы соответствуют 1,1-диальной, 1,2-диальной или 1,3-диальной схеме. В случае, если (C_{0-y}) алкиленовая группа используется в комбинации с другим заместителем, термин означает, что либо упомянутый заместитель присоединен через (C_{1-y}) алкиленовую группу к остальной части молекулы, либо к остальной части молекулы он присоединен непосредственно (т.е. (C_0) алкиленовая группа представляет собой прямую связь, присоединяющую упомянутый заместитель к остальной части молекулы). Алкиленовая группа $-\text{C}_2\text{H}_4-$ относится к $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, если явно не указано иное. Для линкера X^1 примерами (C_{1-3}) алкиленовых групп являются $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, в особенности $-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Примерами (C_{0-3}) алкиленовых групп, используемых в заместителях $-(\text{C}_{0-3})$ алкилен- $\text{COOR}^{\text{O}2}$ и (C_{0-3}) алкилен- $\text{COOR}^{\text{O}3}$ соответственно, являются (C_0) алкилен и метилен соответственно.

Термин "алкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к группе алкил-О-, где алкильная группа соответствует приведенному выше определению. Термин " (C_{x-y}) алкокси" (x и y, каждый, представляют собой целое число) относится к алкоксигруппе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-4}) алкоксигруппа означает группу формулы (C_{1-4}) алкил-О-, где термин " (C_{1-4}) алкил" имеет приведенное ранее значение. Примерами алкоксигрупп являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и трет-бутокси. Предпочтительными являются этокси и в особенности метокси. Предпочтительными заместителями радикала Ar^1 , являющегося фенилом или 5- или 6-членным гетероарилем, являются метокси, этокси, пропокси, бутокси, изобутокси.

Термин "фторалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин " (C_{x-y}) фторалкил" (x и y, каждый, представляют собой целое число) относится к фторалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C_{1-3}) фторалкильная группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор.

Репрезентативные примеры фторалкильных групп включают трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил и 2,2,2-трифторэтил. Предпочтительными являются (C_1) фторалкильные группы, такие как трифторметил. Примером " (C_{1-3}) фторалкила, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидроксильной группой, является 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил.

Термин "фторалкокси", используемый отдельно или в комбинации, относится к алкоксигруппе согласно приведенному выше определению, содержащей от одного до трех атомов углерода, в которой

один или несколько (и возможно все) из атомов водорода заменены на фтор. Термин "(C_{x-y})фторалкокси" (x и y, каждый, представляют собой целое число) относится к фторалкокси группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₁₋₃)фторалкокси группа содержит от одного до трех атомов углерода, и в ней от одного до семи атомов водорода заменены на фтор. Репрезентативные примеры фторалкокси групп включают трифторметокси, дифторметокси, 2-фторэтокси, 2,2-дифторэтокси и 2,2,2-трифторэтокси. Предпочтительными являются (C₁)фторалкокси группы, такие как трифторметокси и дифторметокси, а также 2,2,2-трифторэтокси.

Термин "циклоалкил", используемый отдельно или в комбинации, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему от трех до шести атомов углерода. Термин "(C_{x-y})циклоалкил" (x и y, каждый, представляют собой целое число) относится к циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода. Например, (C₃₋₆)циклоалкильная группа содержит от трех до шести атомов углерода. Примерами циклоалкильных групп являются циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительными являются циклопропил, циклобутил и цикlopентил; в особенности циклопропил. Примерами (C₃₋₆)циклоалкильных групп, где упомянутый (C₃₋₆)циклоалкил необязательно монозамещен амином, являются циклопропил, 1-аминоциклопропил. Примерами (C₃₋₆)циклоалкильных групп, где упомянутый (C₃₋₆)циклоалкил монозамещен -COOH, являются 1-карбоксициклопропил, 1-карбоксициклопентил.

Термин "-(C_{x-y})циклоалкилен-", используемый отдельно или в комбинации, относится к двухвалентно присоединенной циклоалкильной группе согласно приведенному выше определению, содержащей от x до y атомов углерода.

Предпочтительно точки присоединения любой двухвалентно присоединенной циклоалкильной группы соответствуют 1,1-диальной или 1,2-диальной схеме. Примерами являются циклопропан-1,1-диал, циклопропан-1,2-диал и цикlopентан-1,1-диал; предпочтительным является циклопропан-1,1-диал. Примерами (C₃₋₆)циклоалкилокси являются циклобутилокси и цикlopентилокси. Алкилированные аминогруппы -N[(C₁₋₄)алкил]₂, используемые в группах -X -CO-R⁰¹, где R⁰¹ представляет собой -O-CH₂-CO-R⁰⁴, где R⁰⁴ представляет собой -N[(C₁₋₄)алкил]₂; или где R⁰¹ представляет собой -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂, являются такими, что две соответствующие (C₁₋₄)алкильные группы выбирают независимо. Предпочтительным примером такой аминогруппы -N[(C₁₋₄)алкил]₂ является -N(CH₃)₂.

Термин "гетероцикл", используемый отдельно или в комбинации, и если он явно не определен более широким или более узким образом, относится к насыщенному моноциклическому углеводородному кольцу, содержащему один или два (в особенности один) кольцевых гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода (в особенности один атом азота, два атома азота, один атом азота и один атом кислорода или один атом азота и один атом серы).

Термин "(C_{x-y})гетероцикл" относится к такому гетероциклу, содержащему от x до y кольцевых атомов. Гетероциклы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

Термин "8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл" относится к 5- или 6-членному ароматическому кольцу, которое конденсировано с 5- или 6-членным неароматическим кольцом (в особенности к (C₃₋₆)гетероциклу согласно приведенному выше определению), где указанная конденсированная кольцевая система содержит в сумме от одного до максимум четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Такой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через ароматический кольцевой фрагмент. Предпочтительной подгруппой такого "8-10-членного частично ароматического конденсированного бициклического гетероцикла" является фенильная группа, которая конденсирована с (C₅₋₆)гетероциклом согласно приведенному выше определению. Примерами являются 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил и 2,3-дигидроизоиндолил и, в дополнение к перечисленным ранее, 2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, 1,2,3,4-тетрагидрофталазин-6-ил. Вышеуказанные группы являются незамещенными, моно- или дизамещенными, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности метил); в особенности заместители независимо выбирают из оксо, метила, этила, пропила, бутила, изобутила, где заместители предпочтительно присоединены к конденсированному 5- или 6-членному неароматическому кольцу. Оксозаместители предпочтительно присоединены к кольцевому атому углерода, который находится в альфа-положении к кольцевому атому азота. Предпочтительными примерами таких 8-10-членных частично ароматических конденсированных бициклических гетероциклических групп являются 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил; а также оксозамещенные гетероциклические группы 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2-оксо-1,3-дигидроиндолил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндолил, 2-оксо-2,3-дигидробензооксазолил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофталазинил, где вышеуказанные группы необязательно несут один (дополнительный) заместитель, независимо выбранный из

(C₁₋₆)алкила, и -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O3}, где R^{O3} представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности метил). Отдельными примерами являются 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидро-1H-индол-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изоксазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил; и, в дополнение к перечисленным ранее, 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил; предпочтительными являются 2,3-дигидро-1H-индол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил и 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил и в особенности 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил и 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил.

Во избежание сомнений, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые считаются преимущественно неароматическими, такие как, например, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-лильные группы, определены в данном документе как 8-10-членные частично ароматические конденсированные бициклические гетероциклические группы, даже несмотря на то, что их соответствующую таутомерную форму (2-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) также можно рассматривать как 8-10-членную бициклическую гетероарильную группу.

Термин "арил", используемый отдельно или в комбинации, означает фенил или нафтил, в особенности фенил. Вышеупомянутые арильные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае. Примерами заместителя Ar¹, представляющего собой фенил, являются в особенности те, которые по меньшей мере монозамещены в пара-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы. Кроме того, такая группа Ar¹, представляющая собой фенил, может нести один или два дополнительных заместителя, в особенности в одном или обоих мета-положениях относительно точки присоединения остальной части молекулы. Соответствующие заместители таких фенильных групп четко определены в конкретном случае.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или в комбинации, означает 5-10-членное моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, содержащее от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы. Примерами таких гетероарильных групп являются 5-членные гетероарильные группы, такие как фуранил, оксазол-5-ил, изоксазол-5-ил, оксадиазол-5-ил, тиофенил, тиазол-5-ил, изотиазол-5-ил, тиадиазол-5-ил, пирролил, имидазол-5-ил, пиразол-5-ил, триазол-5-ил, тетразол-5-ил; 6-членные гетероарильные группы, такие как пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил; и 8-10-членные бициклические гетероарильные группы, такие как индолил, изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, бензотиофенил, индазол-5-ил, бензимидазол-5-ил, бензоксазол-5-ил, бензизоксазол-5-ил, бензотиазол-5-ил, бензоизотиазол-5-ил, бензотриазол-5-ил, бензоксадиазол-5-ил, бензотиадиазол-5-ил, тиенопиридинил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, хиноксалинил, фталазинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, пиразолопиримидинил, пирролопиразинил, имидазопиридинил, имидазопиридазинил, и имидазотиазол-5-ил. Вышеупомянутые гетероарильные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

В случае заместителя Ar¹, представляющего собой "5- или 6-членный гетероарил", термин означает вышеупомянутые 5- или 6-членные группы, такие как в особенности пиридинил, пиримидинил, пирролил, пиразол-5-ил, изоксазол-5-ил, тиазол-5-ил или тиофенил. Особенно термин относится к 5-членным группам, таким как в особенности тиазол-5-ил или тиофенил; в частности тиофен-2-ил, тиофен-3-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил. Предпочтительным является тиофенил, в особенности тиофен-2-ил; или тиазол-5-ил, в особенности тиазол-2-ил. Вышеуказанные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

В случае заместителя Ar¹, представляющего собой "8-10-членный бициклический гетероарил", термин означает вышеупомянутые 8-10-членные гетероарильные группы. Особенно термин относится к 9- или 10-членным гетероарильным группам, таким как в особенности индазол-5-ил, бензоимидазол-5-ил, индолил, бензотриазол-5-ил, бензооксазол-5-ил, хиноксалинил, изохинолинил, хинолинил, и, в дополнение к перечисленным ранее, пирролопиридинил, и имидазопиридинил. Вышеуказанные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае.

Отдельными примерами являются 1H-индазол-6-ил, 1-метил-1H-индазол-6-ил, 3-метил-1H-индазол-6-ил, 3-карбоксо-1H-индазол-6-ил, 1H-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1H-бензоимидазол-5-ил,

2-трифторметил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1-метил-1Н-индол-5-ил, 2-карбокси-1Н-индол-5-ил, 7-карбокси-1Н-индол-4-ил, 7-карбокси-1-метил-1Н-индол-4-ил, 1Н-бензотриазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-6-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил, и хинолин-6-ил. В дополнение к перечисленным ранее, дальнейшими отдельными примерами являются 1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-3-ил, 1Н-индол-4-ил, 1Н-индазол-5-ил, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил, 3-метокси-1Н-индазол-6-ил, 6-метокси-1Н-индазол-5-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил.

Предпочтительными примерами являются 1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индазол-5-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, и 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил. В случае заместителя $-(CH_2)_p-NET$, где p представляет собой целое число 0 или 1 и где NET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил", такой 5- или 6-членный гетероарил соответствует приведенному выше определению; особенно представляет собой азотсодержащий 5- или 6-членный гетероарил, такой как в особенности оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, пиридилил, пиримидинил, пиридазинил, или пиазинил. Вышеуказанные группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае. Группа $-(CH_2)_p-$ предпочтительно отсутствует, т.е. p представляет собой целое число 0 и группа NET непосредственно присоединена к остальной части молекулы. Отдельными примерами $-(CH_2)_p-NET$ являются $-(CH_2)_0-NET$ группы 1Н-тетразол-5-ил, 1Н-пиазол-1-ил, 1Н-пиазол-3-ил, 3-метилпиазол-1-ил, 1-метил-1Н-пиазол-3-ил, 5-метил-1Н-пиазол-3-ил, 3,5-диметилпиазол-1-ил, 4-карбокси-1Н-пиазол-3-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 3-метил-3Н-имидазол-4-ил, 2-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбокситиазол-2-ил, 2-карбокситиазол-4-ил, 2-гидрокситиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтил)тиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, 4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбокси-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 2-метилоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 5-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 4Н-[1,2,4]триазол-3-ил, 1Н-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метоксипиримидин-2-ил, 4-метоксипиримидин-2-ил, 6-метоксипиримидин-4-ил, 6-диметиламинопиримидин-4-ил, пиазин-2-ил, 6-метоксипиазин-2-ил, и 6-метоксипиридазин-3-ил; а также $-(CH_2)_p-NET$ группа пиазол-1-илметил. В дополнение к перечисленным ранее, дальнейшими отдельными примерами являются $-(CH_2)_0-NET$ группы 3Н-имидазол-4-ил, 3Н-[1,2,3]триазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил, оксазол-2-ил, 4,5-диметилксазол-2-ил, а также пиридин-2-ил. Во избежание сомнений, определенные группы, имеющие таутомерные формы, которые преимущественно являются ароматическими, такие как, например, 3-гидроксиизоксазолильные группы, определены в данном документе как гетероарильные группы, даже несмотря на то, что их соответствующую таутомерную форму 3-оксо-2,3-дигидро-2Н-изоксазолил также можно рассматривать как неароматическую группу.

Термин "циано" относится к группе $-CN$.

Термин "оксо" относится к группе $=O$, которая предпочтительно присоединена к атому углерода или серы в цепи или кольце, как, например, в случае карбонильной группы $-(CO)-$ или сульфонильной группы $-(SO_2)-$. Примерами $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ групп, используемых в качестве заместителей Ag^1 , являющихся фенилом или 5- или 6-членным гетероарилом, являются amino, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинометил, изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -этил или (2,2,2-трифторэтил)-амино; или пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил и морфолин-4-ил. Дальнейшими примерами являются $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$; $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-O-CH_3$, $-N(CH_3)-CO-O-CH_3$, азетидин-1-ил и пиперидин-1-ил. Предпочтительными примерами заместителей $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{2-3}) фторалкил или $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил", используемых в качестве заместителей группы Ag^1 , являются те, где по меньшей мере один из R^{N1} и R^{N2} представляет собой водород, такие как amino, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинометил, изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -этил и (2,2,2-трифторэтил)амино. Предпочтительными примерами заместителей $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил и R^{N2} независимо представляет собой $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкил, $-CO-(C_{1-3})$ алкилен-ОН или

-CO-O-(C₁₋₃)алкил", используемых в качестве заместителей группы Ar¹, являются те, где R^{N1} представляет собой водород, метил или этил и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-CH₃, -CO-C₂H₅, -CO-C₂H₄-OH или -CO-O-CH₃. Примерами -NR^{N1}R^{N2} колец в заместителях "-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}", где R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено, или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы", используемых в качестве заместителей группы Ar¹, являются пирролидин-1-ил, морфолин-4-ил, изотиазолидин-2-ил, азетидин-1-ил и пиперидин-1-ил, где упомянутые группы не замещены или замещены, как это четко определено в конкретном случае. Отдельными примерами таких -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} групп являются пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, и морфолин-4-ил; а также азетидин-1-ил и пиперидин-1-ил.

Примерами группы "-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}", используемой в качестве заместителей группы Ar¹, являются уреидо (-NH-CO-NH₂) и 3-этилуреидо (-NH-CO-NH-C₂H₅).

Примерами группы "-CO-NR^{N3}R^{N4}", используемой в качестве заместителей группы Ar¹, являются предпочтительно группы, где по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород (или менее предпочтительно метил). Отдельными примерами таких групп -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂ и -CO-NH-O-бензил. Дальнейшими примерами являются -CO-NH-изопропил и -CO-NH-OH, а также -CO-N(CH₃)₂. Примерами группы "-X¹-CO-R^{O1}", используемой в качестве заместителей группы Ar¹, являются в особенности представленные ниже группы:

a) X представляет собой прямую связь; и R^{O1} представляет собой -OH (т.е. -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -COOH); или

b) X представляет собой прямую связь; и R^{O1} представляет собой -O-(C₁₋₄)алкил (в особенности этокси или метокси) (т.е. -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -CO-(C₁₋₄)алкокси (в особенности этоксикарбонил, метоксикарбонил)); или

c) X¹ представляет собой прямую связь; и R^{O1} представляет собой -NH-SO₂-R^{S3}; где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил; (C₃₋₆)циклоалкил, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкилен, где (C₃₋₆)циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C₁₋₃)фторалкил; фенил или -NH₂ (т.е. -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -CO-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой вышеупомянутые группы; особенно метил, этил, изопропил, циклопропил, трифторметил, фенил, amino; в особенности -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-фенил, -CO-NH-SO₂-этил или -CO-NH-SO₂-NH₂); или

d) X¹ представляет собой (C₁₋₃)алкилен (в особенности -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, или -C≡C- [в одном подварианте осуществления X¹ представляет собой в особенности -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -S-CH₂-* или (C₁₋₃)алкилен], где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и R^{O1} представляет собой -OH (т.е. -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -X¹-COOH, где X¹ представляет собой вышеупомянутые группы; в особенности -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -O-CH₂-COOH или -NH-CH₂-COOH; а также -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -C≡C-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH или -NH-CH(CH₃)-COOH); или

e) X¹ представляет собой -NH-CO-* или -CO-; где звездочка указывает на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и R^{O1} представляет собой -OH (т.е. -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -X¹-COOH, где X¹ представляет собой вышеупомянутые группы; в особенности -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -NH-CO-COOH, -CO-COOH); или

f) X¹ представляет собой (C₃₋₅)циклоалкилен; и R^{O1} представляет собой -OH (т.е. -X¹-CO-R^{O1} представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, который монозамещен COOH; в особенности -X¹-CO-R^{O1} представляет собой 1-карбоксициклопропан-1-ил или 1-карбоксициклопентан-1-ил); или

g) X¹ представляет собой прямую связь; и R^{O1} представляет собой -O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂; в особенности -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -CO-O-CH₂-COOH;

или где каждая группа a), b), c), d), e), f) и g) образует конкретный подвариант осуществления.

Соединения формулы (I), содержащие группу "-X¹-CO-R^{O1}", где X¹ представляет собой -CH=CH-, могут находиться в E- или Z-конфигурации. Предпочтительно такие группы находятся в E-конфигурации.

В случаях, когда группа Ar¹ замещена заместителем, содержащим группу карбоновой кислоты -COOH (например, в заместителях -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород; -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O3}, где R^{O3} представляет собой водород; или в заместителях -X¹-CO-R^{O1}, где R^{O1} представляет собой -OH, в особенности в -X¹-CO-R^{O1} группах a), d), e) и f), упомянутых выше), такая

группа карбоновой кислоты может присутствовать в форме пролекарственной группы. Такие пролекарства включены в объем настоящего изобретения. В некоторых случаях соединения, содержащие такие пролекарственные группы карбоновой кислоты, могут как таковые проявлять биологическую активность на EP2 и/или EP4 рецепторы, в то время как в других случаях такие соединения, содержащие такие пролекарственные группы карбоновой кислоты, требуют (например, ферментативного) расщепления пролекарства для проявления биологической активности на EP2 и/или EP4 рецепторы. Пролекарства функциональной группы карбоновой кислоты хорошо известны в данной области техники (см., например, J. Rautio (ред) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, том 47, Wiley 2010, ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag в 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).

Отдельными примерами пролекарств, например, пригодных для $-X^1\text{-COOH}$ групп, являются:

сложноэфирные группы $-X^1\text{-CO-O-P}^1$, где P^1 означает, например, (C_{1-4}) алкил; (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{1-3}) фторалкил; гидроксид (C_{2-4}) алкил; или (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкил (в особенности P^1 означает (C_{1-4}) алкил, в частности метил или этил);

группы $-X^1\text{-CO-NH-SO}_2\text{-R}^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкил, где (C_{3-6}) циклоалкил необязательно содержит кольцевой атом кислорода; (C_{1-3}) фторалкил, фенил, $-\text{NH}_2$ (в особенности R^{S3} означает (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, или фенил; в частности метил);

группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CO-R}^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидроксид, или (C_{1-4}) алкокси, или $-\text{N}[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$ (в особенности $-\text{CO-O-CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CO-N}(\text{CH}_3)_2$);

группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-O-CO-R}^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси (в особенности $-\text{CO-O-CH}_2\text{-O-CO-O-этил}$, $-\text{CO-O-CH}_2\text{-O-CO-пропил}$);

группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}[(C_{1-4})\text{алкил}]_2$ (в особенности $-\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_2$); и

группы $-X^1\text{-CO-R}^{O1}$, где R^{O1} представляет собой 5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-.

Примерами "гидроксид (C_{1-4}) алкильных" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , являются гидроксиметил и 1-гидроксиэтил.

Примером "дигидроксид (C_{2-4}) алкильных" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является 1,2-дигидроксиэтил.

Примером "гидроксид (C_{2-4}) алкокси" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является 2-гидроксиэтоксид.

Примером " (C_{1-4}) алкоксид (C_{2-4}) алкокси" групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является 2-метоксиэтоксид.

Примерами групп " $-\text{SO}_2\text{-R}^{S1}$ ", используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , являются $-\text{SO}_2\text{-CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{-OH}$, $-\text{SO}_2\text{-NH-CH}_3$.

Примерами групп " $-\text{S-R}^{S2}$ ", используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , являются метилсульфанил, этилсульфанил, н-пропилсульфанил, изопропилсульфанил, изобутилсульфанил, циклобутилсульфанил, и (2-фторвинил)-сульфанил.

Примером " (C_{1-4}) алкоксид (C_{2-4}) алкильных" групп является 2-метоксиэтил.

Примером "гидроксид (C_{2-4}) алкокси" групп является 2-гидроксиэтоксид.

Примером "гидроксид (C_{2-4}) алкильных" групп является 2-гидроксиэтил.

Примером " $-\text{CO-(C}_{1-4}\text{)алкокси}$ " групп, используемых в качестве заместителей группы Ar^1 , является этоксикарбонил. Такие группы также могут быть полезны в качестве пролекарственных групп соответствующего $-\text{COOH}$ заместителя.

В случаях, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается между 40 и 80°C, то это означает, что конечные точки 40 и 80°C включены в диапазон; или если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данной заявке относится к интервалу, который распространяется от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5% X до X плюс 5% X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y" в данном описании, относится к интервалу, который распространяется от температуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5°C до Y плюс 5°C. Кроме того, термин "комнатная температура", как используется в настоящем документе, относится к температуре приблизительно 25°C.

Дальнейшие варианты осуществления настоящего изобретения представлены ниже.

2) Второй вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществ-

ления 1), где R^3 представляет собой водород.

3) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), где R^3 представляет собой метил или трифторметил.

4) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-3), где R^{4a} и R^{4b} , оба, представляют собой водород.

5) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-4), где R^{5a} и R^{5b} , оба, представляют собой водород. Отдельными соединениями формулы (I) являются соединения, где R^{4a} и R^{4b} , оба, представляют собой водород и R^{5a} и R^{5b} , оба, представляют собой водород.

6) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ar^1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (особенно 5-членный гетероарил, в особенности тиазолил или тиасолил), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным; где один из указанных заместителей выбирают из

(C_{1-4})алкокси (в особенности метокси);

(C_{1-3})фторалкила, где указанный (C_{1-3})фторалкил необязательно замещен гидроксильной группой (в особенности 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтила);

(C_{3-6})циклоалкила, где указанный (C_{3-6})циклоалкил необязательно монозамещен амино (в особенности 1-аминоциклопропила);

(C_{3-6})циклоалкила, где указанный (C_{3-6})циклоалкил необязательно монозамещен $-COOH$ (в особенности 1-карбоксициклопропила, 1-карбоксициклопентила); гидроксильной группой;

$-X^1-CO-R^{O1}$, где X^1 представляет собой прямую связь, $-O-CH_2^*$, $-NH-CH_2^*$, $-S-CH_2^*$ или (C_{1-3})алкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-CO-R^{O1}$ группе; и

R^{O1} представляет собой $-OH$, $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности этокси) или $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4})алкил, (C_{3-6})циклоалкил, фенил или $-NH_2$;

[где в подварианте осуществления такая группа $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой в особенности $-COOH$, $-CO-(C_{1-4})$ алкокси, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-(C_{1-4})$ алкил, $-CO-NH-SO_2-(C_{3-6})$ циклоалкил, или $-CO-NH-SO_2$ -фенил; в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил или $-CO-NH-SO_2$ -фенил];

$-CO-CH_2-CN$;

гидроксильной группой (C_{1-4})алкила (в особенности гидроксиметила);

$-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 1) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4})алкил, (C_{1-4})алкокси(C_{2-4})алкил, или (C_{3-6})циклоалкил или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амина, аминометил, метиламин, метил, изобутиламин, изобутиламин, циклопропиламин, циклобутиламин, (2-метоксиэтил)-амин, (2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил или морфолин-4-ил);

$-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4})алкил, гидроксильной группой (C_{2-4})алкил, (C_{1-3})алкокси(C_{2-4})алкил, диметиламино(C_{2-4})алкил, (C_{1-4})алкокси, гидроксильной группой (C_{2-4})алкокси, или бензилокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ являются $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-O$ -метил, $-CO-NH-O$ -этил, $-CO-NH-O$ -изопропил, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-O$ -бензил);

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4})алкил (в особенности такая группа представляет собой $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

$-SO_2-R^{S1}$, где R^{S1} представляет собой гидроксильной группой, (C_{1-4})алкил (в особенности метил) или $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-3})алкил (в особенности такая группа представляет собой $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-NH-CH_3$);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил, или

$-(CH_2)_p$ -HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4})алкила (в особенности метила), (C_{1-4})алкокси (в особенности метокси), $-COOH$, гидроксильной группой, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, или $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C_{1-3})алкил (в особенности амина, диметиламина);

и оставшийся(-ея) один или два из указанных заместителей, если присутствует(-т), независимо выбирают из

(C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, изобутиал, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси);

(C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила);

(C₁₋₃)фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галогена (в особенности фтора или хлора);

(C₃₋₆)циклоалкила (в особенности циклопропила);

(C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, циклопентилокси);

гидроксид;

нитро;

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил), или -SO₂-(C₁₋₄)алкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино или пирролидин-1-ил);

-S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил), (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности циклобутил), или 2-фторвинил; или

фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном (в особенности 4-фторфенокси); или

Ag¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности индазол, бензоимидазол, индолил, бензотриазол, бензооксазол, хиноксалин, изохинолин, хинолин; или пирролопиридинил, или имидазопиридинил), где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила); (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила); или -COOH; или

Ag¹ представляет собой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1Н-индазол, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол, 2,3-дигидробензо[d]изоксазол, 2,3-дигидроизоиндолил; или 2,3-дигидробензооксазол-6-ил, или 2,3-дигидробензооксазол-5-ил, или 1,2,3,4-тетрагидрохиназол-6-ил, или 1,2,3,4-тетрагидрохиназол-7-ил, или 1,2,3,4-тетрагидроизохиналин-6-ил, или 1,2,3,4-тетрагидрофталин-6-ил), где указанный 8-10-членный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через ароматический кольцевой фрагмент; где указанный 8-10-членный гетероцикл независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и (C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, бутила, изобутила).

7) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ag¹ представляет собой фенил, или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (особенно 5-членный гетероарил, в особенности тиофенил или триазол), где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным; где один из указанных заместителей выбирают из

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси);

(C₁₋₃)фторалкила, где указанный (C₁₋₃)фторалкил незамещен или монозамещен гидроксидом (в особенности 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил);

(C₃₋₆)циклоалкила, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил незамещен или монозамещен аминами (в особенности 1-аминоциклопропил);

(C₄₋₆)циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидроксидом, или метокси (в особенности 3-фтороксетан-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-метоксиоксетан-3-ил);

гидроксид;

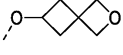
-B(OH)₂;

2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил;

-X¹-CO-R^{O1}, где X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен (в особенности -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-*, -O-CH₂-CH₂-*), -NH-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-*), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-, -CO- или (C₃₋₅)циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и

R^{O1} представляет собой

-ОН;
 -О-(C₁₋₄)алкил (в особенности этокси, метокси);
 -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или -NH₂;
 -О-фенила;
 -О-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;
 -О-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси; или
 -О-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкила]₂ (в особенности -О-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);
 (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-; [где в частности, такая группа -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-фенил, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-этил, -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-этил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил, (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метил-О-СO-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-этил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-фенил, 1-карбоксициклопропан-1-ил, 1-карбоксициклопентан-1-ил];
 -CO-CH₂-CN;
 -CO-CH₂-OH;
 -CO-H;


 2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;
 гидрокси(C₁₋₄)алкила (в особенности гидроксиметила, 1-гидроксиэтила);
 дигидрокси(C₂₋₄)алкила (в особенности 1,2-дигидроксиэтила);
 гидрокси(C₂₋₄)алкокси (в особенности 2-гидроксиэтокс);
 (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкокси (в особенности 2-метоксиэтокс);
 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил, или -SO₂-(C₁₋₄)алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N1} и R^{N2} представляет собой водород); или
 R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил, и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил, -CO-(C₁₋₃)алкилен-ОН, или -CO-O-(C₁₋₃)алкил; или
 R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;
 (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой amino, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинометил, изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или -CH₂-NH-SO₂-CH₃; или -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-ОН, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; или пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, морфолин-4-ил, азетидин-1-ил, или пиперидин-1-ил);
 -CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидрокси(C₂₋₄)алкокси, бензилокси, или гидрокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -CO-NH-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, или -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-изопропил, или -CO-NH-ОН);
 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);
 -SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил (в особенности метил), или
 -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа представляет собой -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-ОН, -SO₂-NH-CH₃);
 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ила (охватывая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ила (охватывая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);
 бензооксазол-2-ила; или
 -(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного

до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности метила), (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидроксид, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C_{3-5}) циклоалкила (в особенности циклопропила), или $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил (в особенности амина, диметиламина) (в особенности такая группа $-(CH_2)_p$ -HET представляет собой 1H-тетразол-5-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-пиразол-3-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 1-метил-1H-пиразол-3-ил, 5-метил-1H-пиразол-3-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4-карбокси-1H-пиразол-3-ил, 1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-4-ил, 3-метил-3H-имидазол-4-ил, 2-метил-1H-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбокситиазол-2-ил, 2-карбокситиазол-4-ил, 2-гидрокситиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтилтиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, 4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбокси-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 2-метилоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 5-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 4H-[1,2,4]триазол-3-ил, 1H-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метокси-пиримидин-2-ил, 4-метокси-пиримидин-2-ил, 6-метокси-пиримидин-4-ил, 6-диметиламино-пиримидин-4-ил, пиазин-2-ил, 6-метокси-пиазин-2-ил, 6-метокси-пиадин-3-ил, пиразол-1-илметил, 1H-имидазол-4-ил, 3H-[1,2,3]триазол-4-ил, 5-метил-1H-имидазол-4-ил, 1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1H-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1H-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил, оксазол-2-ил, 4,5-диметилоксазол-2-ил, или пиридин-2-ил);

и оставшийся(еся) один или два из указанных заместителей, если присутствует(ют), независимо выбирают из

(C_{1-6}) алкила (в особенности метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси);

(C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила);

(C_{1-3}) фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галогена (в особенности фтора или хлора);

(C_{3-6}) циклоалкила (в особенности циклопропила);

(C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, цикlopентилокси);

гидроксид;

нитро;

$-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси, (C_{2-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{2-3}) фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил) или $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил; или

R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или пирролидин-1-ил);

$-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил), (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности циклобутил) или 2-фторвинил; или

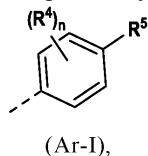
фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном (в особенности 4-фторфенокси); или

Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности индазол, бензоимидазол, индолил, бензотриазол, бензооксазол, хиноксалин, изохинолин, хинолин, пирролопиримидин, или имидазопиримидин), где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности метила); (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси); (C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила) и $-(C_{0-3})$ алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности метил) (в особенности такой 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 1H-индазол-6-ил, 1-метил-1H-индазол-6-ил, 3-метил-1H-индазол-6-ил, 3-карбокси-1H-индазол-6-ил, 1H-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1H-бензоимидазол-5-ил, 2-трифторметил-1H-бензоимидазол-5-ил, 1H-индол-6-ил, 1H-индол-5-ил, 1-метил-1H-индол-5-ил, 2-карбокси-1H-индол-5-ил, 7-карбокси-1H-индол-4-ил, 7-карбокси-1-метил-1H-индол-4-ил, 1H-бензотриазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-6-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил, 1H-индол-2-ил, 1H-индол-3-ил, 1H-индол-4-ил, 1H-индазол-5-ил, 1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил, 1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил,

1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил, 3-метокси-1Н-индазол-6-ил, 6-метокси-1Н-индазол-5-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил; предпочтительно такой 8-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индазол-5-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил; или

Ar¹ представляет собой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы (в особенности 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1Н-индазол-ил, 2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-ил, 2,3-дигидробензо[*d*]изоксазол-ил, 2,3-дигидроизоиндолил, 2,3-дигидробензооксазол-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-ил или 1,2,3,4-тетрагидрофалазин-ил), где указанный 8-10-членный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через ароматический кольцевой фрагмент; где указанный 8-10-членный гетероцикл независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, бутила, изобутила), и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл представляет собой 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[*d*]изоксазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, или 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил; предпочтительно такая группа (Ar-III) представляет собой 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, или 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил).

8) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ar¹ представляет собой фенильную группу структуры (Ar-I)



где R⁵ представляет собой

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси);

(C₁₋₃)фторалкил, где указанный (C₁₋₃)фторалкил необязательно замещен гидроксигруппой (в особенности 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил);

(C₃₋₆)циклоалкил, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил необязательно монозамещен амино (в особенности 1-аминоциклопропил);

(C₃₋₆)циклоалкил, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил необязательно монозамещен -COOH (в особенности 1-карбоксциклопропил, 1-карбоксциклопентил);

гидроксигруппы;

-X¹-CO-R⁰¹, где X¹ представляет собой прямую связь, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -S-CH₂- или (C₁₋₃)алкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R⁰¹ группе; и

R⁰¹ представляет собой -OH, -O-(C₁₋₄)алкил (в особенности этокси) или -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или -NH₂;

[где в подварианте осуществления такая группа -X¹-CO-R⁰¹ представляет собой в особенности -COOH, -CO-(C₁₋₄)алкокси, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-(C₁₋₄)алкил, -CO-NH-SO₂-(C₃₋₆)циклоалкил, или -CO-NH-SO₂-фенил; в частности, такая группа -X¹-CO-R⁰¹ представляет собой -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, или -CO-NH-SO₂-фенил];

-CO-CH₂-CN;

гидроксигруппы (C₁₋₄)алкил (в особенности гидроксиметил);

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 1) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил или

(C₃₋₆)циклоалкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой amino, аминометил, метиламинометил, изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил или морфолин-4-ил);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидрокси(C₂₋₄)алкокси, или бензилокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -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}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил (в особенности метил), или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа представляет собой -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил, или

-(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила), (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксииэтила, или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности amino, диметиламино) (в особенности такая группа -(CH₂)_p-HET представляет собой 1H-тетразол-5-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-пиразол-3-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 1-метил-1H-пиразол-3-ил, 5-метил-1H-пиразол-3-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4-карбоксии-1H-пиразол-3-ил, 1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-4-ил, 3-метил-3H-имидазол-4-ил, 2-метил-1H-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбоксии-тиазол-2-ил, 2-карбоксии-тиазол-4-ил, 2-гидроксии-тиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтил)тиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 3-гидроксии-изоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, 4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбоксии-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 2-метилоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксииэтил)оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксииэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 5-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 4H-[1,2,4]триазол-3-ил, 1H-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метокси-пиримидин-2-ил, 4-метокси-пиримидин-2-ил, 6-метокси-пиримидин-4-ил, 6-диметиламино-пиримидин-4-ил, пиазин-2-ил, 6-метокси-пиазин-2-ил, 6-метокси-пиридазин-3-ил или пиразол-1-илметил);

(R⁴)_n представляет собой один или два необязательных заместителя (т.е. n представляет собой целое число 0, 1 или 2), независимо выбранных из

(C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси);

(C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила);

(C₁₋₃)фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галогена (в особенности фтора или хлора);

(C₃₋₆)циклоалкила (в особенности циклопропила);

(C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, цикlopентилокси);

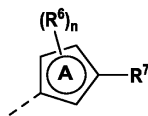
гидрокси;

нитро;

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил), или -SO₂-(C₁₋₄)алкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой amino, метиламино, этиламино, пропиламино, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-этил или (2,2,2-трифторэтил)амино или пирролидин-1-ил); -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности метил, этил, n-пропил, изопропил, изобутил), (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности

циклобутил), или 2-фторвинил; или фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном (в особенности 4-фторфенокси); или

Ar¹ представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II)



(Ar-II),

где кольцо A представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо (где совершенно ясно, что в (Ar-II) заместитель R⁷ присоединен в мета-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы) (особенно тиафенильное или тиазолильное кольцо; в особенности тиафен-2-ил, где R⁷ присоединен в положении 5, или тиазол-2-ил, где R⁷ присоединен в положении 5);

R⁷ представляет собой

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси);

(C₃₋₆)циклоалкил, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил необязательно монозамещен амино (в особенности 1-аминоциклопропил);

(C₃₋₆)циклоалкил, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил необязательно монозамещен -COOH (в особенности 1-карбоксициклопропил, 1-карбоксициклопентил);

гидрокси;

-X¹-CO-R^{O1}, где X¹ представляет собой прямую связь, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -S-CH₂- или (C₁₋₃)алкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и

R^{O1} представляет собой -OH, -O-(C₁₋₄)алкил (в особенности этокси) или -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или -NH₂;

[где в подварианте осуществления такая группа -X¹-CO-R^{O1} представляет собой в особенности -COOH, -CO-(C₁₋₄)алкокси, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-(C₁₋₄)алкил, -CO-NH-SO₂-(C₃₋₆)циклоалкил, или -CO-NH-SO₂-фенил; в частности, такая группа -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил или -CO-NH-SO₂-фенил];

-CO-CH₂-CN;

гидрокси(C₁₋₄)алкил (в особенности гидроксиметил);

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 1) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой amino, аминометил, метиламинметил, изобутиламинметил, циклопропиламинметил, циклобутиламинметил, (2-метоксиэтил)-аминметил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, или морфолин-4-ил);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси или гидрокси(C₂₋₄)алкокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -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}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил (в особенности метил) или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа представляет собой -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил; или

5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (особенно 5-членный гетероарил, в особенности 1H-тетразол-5-ил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила), (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, или NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности amino, диметиламино);

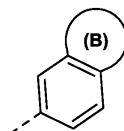
(R⁶)_n представляет собой один необязательный заместитель (т.е. n представляет собой целое число 0 или 1), независимо выбранный из

(C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси);
 (C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила);
 (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);
 галогена (в особенности фтора или хлора);
 (C₃₋₆)циклоалкила (в особенности циклопропила);
 (C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, циклопентилокси);
 гидроксид;
 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил) или -SO₂-(C₁₋₄)алкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или пирролидин-1-ил); и
 -S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности метил, этил, n-пропил, изопропил, изобутил), (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности циклобутил) или 2-фторвинил; или

Ar¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности индазолил, бензоимидазолил, индолил, бензотриазолил, бензооксазолил, хиноксалинил, изохинолинил, хинолинил; или пирролопиринил, или имидазопиринил), где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила); (C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила); или -COOH (в особенности такая группа представляет собой 1H-индазол-6-ил, 1-метил-1H-индазол-6-ил, 3-метил-1H-индазол-6-ил, 3-карбоксит-1H-индазол-6-ил, 1H-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1H-бензоимидазол-5-ил, 2-трифторметил-1H-бензоимидазол-5-ил, 1H-индол-6-ил, 1H-индол-5-ил, 1-метил-1H-индол-5-ил, 2-карбоксит-1H-индол-5-ил, 7-карбоксит-1H-индол-4-ил, 7-карбоксит-1-метил-1H-индол-4-ил, 1H-бензотриазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-6-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил); или

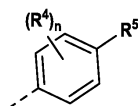
Ar¹ представляет собой группу структуры (Ar-III)



(Ar-III),

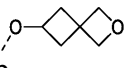
где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, кольцо (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (особенно предпочтительно такая группа (Ar-III) представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидроизоиндолил; или 2,3-дигидробензооксазол-6-ил, или 2,3-дигидробензооксазол-5-ил, или 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, или 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, или 1,2,3,4-тетрагидрофтазазин-6-ил), где указанное кольцо (B) независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и (C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, бутила, изобутила) (в особенности такая группа (Ar-III) представляет собой 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидро-1H-индол-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]-имидазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изоксазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, или 2-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил).

9) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ar¹ представляет собой фенильную группу структуры (Ar-I)



(Ar-I),

где R^5 представляет собой
 (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси);
 (C_{1-3}) фторалкил, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидрокси (в особенности 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил);
 (C_{3-6}) циклоалкил, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил незамещен или монозамещен амино (в особенности 1-аминоциклопропил);
 (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидрокси или метокси (в особенности 3-фтороксетан-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-метоксиоксетан-3-ил);
гидрокси;
 $-B(OH)_2$;
2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил;
 $-X^1-CO-R^{O1}$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-CO-R^{O1}$ группе; и
 R^{O1} представляет собой
 $-OH$;
 $O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности этокси, метокси);
 $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, фенил или $-NH_2$;
 $-O$ -фенил;
 $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;
 $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси; или
 $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ (в особенности $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);
(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;
[где, в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2$ -фенил, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -этил, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -этил, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -пропил, (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метил- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O$ -этил, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CF_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-COO$ -фенил, 1-карбоксициклопропан-1-ил, 1-карбоксициклопентан-1-ил];
 $-CO-CH_2-CN$;
 $-CO-CH_2-OH$;
 $-CO-H$;


2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;
гидрокси (C_{1-4}) алкил (в особенности гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);
дигидрокси (C_{2-4}) алкил (в особенности 1,2-дигидроксиэтил);
гидрокси (C_{2-4}) алкокси (в особенности 2-гидроксиэтокси);
 (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкокси (в особенности 2-метоксиэтокси);
 $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{2-3}) фторалкил или $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N1} и R^{N2} представляет собой водород); или R^{N1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил и R^{N2} независимо представляет собой $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкил, $-CO-(C_{1-3})$ алкилен-ОН или $-CO-O-(C_{1-3})$ алкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;
(в особенности такая группа $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой amino, метиламино, этиламино, пропиламино, аминометил, метиламинометил, изобутиламинометил, циклопропиламинометил, циклобутиламинометил, (2-метоксиэтил)аминометил, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$; или $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $-NH-CO-O-CH_3$, $-N(CH_3)-CO-O-CH_3$; или пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, морфолин-4-ил, азетидин-1-ил или пиперидин-1-ил);
 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил,

гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидрокси(C₂₋₄)алкокси, бензилокси или гидрокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил или -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-изопропил или -CO-NH-OH);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил (в особенности метил), или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа представляет собой -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил (охватывая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил), или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил (охватывая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);

бензооксазол-2-ил; или

-(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, или пиазинил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила), (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила (в особенности циклопропила) или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности амина, метиламина, диметиламина) (в особенности такая группа -(CH₂)_p-HET представляет собой 1H-тетразол-5-ил, 1H-пиразол-1-ил, 1H-пиразол-3-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 1-метил-1H-пиразол-3-ил, 5-метил-1H-пиразол-3-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4-карбокси-1H-пиразол-3-ил, 1H-имидазол-2-ил, 1H-имидазол-4-ил, 3-метил-3H-имидазол-4-ил, 2-метил-1H-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1H-имидазол-2-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,3,4]-оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбокситиазол-2-ил, 2-карбокситиазол-4-ил, 2-гидрокситиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтилтиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, 4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбокси-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 2-метилоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 5-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 4H-[1,2,4]триазол-3-ил, 1H-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2H-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метокси-пиримидин-2-ил, 4-метокси-пиримидин-2-ил, 6-метокси-пиримидин-4-ил, 6-диметиламино-пиримидин-4-ил, пиазин-2-ил, 6-метокси-пиазин-2-ил, 6-метокси-пиридазин-3-ил, пиразол-1-илметил, 1H-имидазол-4-ил, 3H-[1,2,3]триазол-4-ил, 5-метил-1H-имидазол-4-ил, 1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1H-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1H-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил, оксазол-2-ил, 4,5-диметилоксазол-2-ил или пиридин-2-ил);

(R⁴)_n представляет собой один или два необязательных заместителя (т.е. n представляет собой целое число 0, 1 или 2), независимо выбранных из

(C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, n-пропила, изопропила, n-бутила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси);

(C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила);

(C₁₋₃)фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галогена (в особенности фтора или хлора);

(C₃₋₆)циклоалкила (в особенности циклопропила);

(C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, цикlopентилокси);

гидрокси;

нитро;

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил) или -SO₂-(C₁₋₄)алкил; или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или пирролидин-1-ил);

$-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил), (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности циклобутил) или 2-фторвинил; или

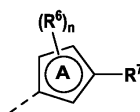
фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном (в особенности 4-фторфенокси);

[где в особенности $(R^4)_n$ отсутствует или $(R^4)_n$ представляет собой один или два заместителя, где один из указанных заместителей является таким, как определено выше, и другой, если присутствует, представляет собой фтор или хлор]; или

R^5 представляет собой водород и $(R^4)_n$ представляет собой один или два заместителя (т.е. n представляет собой целое число 1 или 2), где один из указанных заместителей выбирают из 1Н-пиразол-1-ила, и $-X^1-COON$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), или $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности $-O-CH_2-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-COON$ группе [где, в частности, такая группа $-X^1-COON$ представляет собой $-COON$, $-CH_2-COON$, $-CH_2-CH_2-COON$, $-O-CH_2-CH_2-COON$];

и другой из указанных заместителей, если присутствует, выбирают из (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси); и $-S-(C_{1-4})$ алкила (в особенности $-S$ -метила, $-S$ -этила, $-S$ -н-пропила); или

Ar^I представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры $(Ar-II)$



(Ar-II),

где кольцо А представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо (где совершенно ясно, что в $(Ar-II)$ заместитель R^7 присоединен в мета-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы) (особенно тиофенильное или тиазолильное кольцо; в особенности тиофен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5, или тиофен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 4; или тиазол-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5);

R^7 представляет собой

(C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси);

(C_{1-3}) фторалкил, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидрокси (в особенности 2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил);

(C_{3-6}) циклоалкил, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил незамещен или монозамещен амино (в особенности 1-аминоциклопропил);

(C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидрокси, или метокси (в особенности 3-фтороксетан-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-метоксиоксетан-3-ил);

гидрокси;

2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил;

$-X^1-CO-R^{O1}$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (особенности $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-CO-R^{O1}$ группе; и

R^{O1} представляет собой

$-OH$;

$-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности этокси, метокси);

$-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, фенил или $-NH_2$;

$-O$ -фенил;

$-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

$O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси; или

$O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ (в особенности $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);

(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;

[где в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-COON$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COON$, $-NH-CH_2-COON$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2$ -фенил, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -этил, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COON$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -этил, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -пропил, (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метил- $O-CO-$, $-CH_2-COON$, $-CH_2-CO-O$ -этил, $-CH_2-CH_2-COON$, $-CF_2-COON$, $-CH=CH-COON$, $-NH-CO-COON$, $-CO-COON$, $-O-CH_2-CH_2-COON$, $-O-CH(CH_3)-COON$, $-NH-CH(CH_3)-COON$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-COO$ -фенил, 1-карбоксциклопропан-1-ил, 1-карбоксциклопентан-1-ил];

$-CO-CH_2-CN$;

$-CO-CH_2-OH$;

$-CO-H$;



2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;
 гидрокси(C₁₋₄)алкил (в особенности гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);
 дигидрокси(C₂₋₄)алкил (в особенности 1,2-дигидроксиэтил);
 гидрокси(C₂₋₄)алкокси (в особенности 2-гидроксиэтокси);
 (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкокси (в особенности 2-метоксиэтокси);
 -NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил, или -SO₂-(C₁₋₄)алкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N1} и R^{N2} представляет собой водород); или

R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил, и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил, -CO-(C₁₋₃)алкилен-ОН или -CO-O-(C₁₋₃)алкил; или

R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;

(в особенности такая группа -NR^{N1}R^{N2} представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино, -NH-SO₂-метил, -NH-SO₂-этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или -CH₂-NH-SO₂-метил; или -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-ОН, -NH-CO-O-CH₃, -N(CH₃)-CO-O-CH₃; или пирролидин-1-ил, 2-оксопирролидин-1-ил, 1,1-диоксоизотиазолидин-2-ил, морфолин-4-ил, азетидин-1-ил, или пиперидин-1-ил);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидрокси(C₂₋₄)алкокси, бензилокси, или гидрокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -CO-NH-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-ОСН₃, -CO-NH-O-C₂H₄-ОН, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂, -CO-NH-O-бензил, или -CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-изопропил, или -CO-NH-ОН);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил (в особенности метил) или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа представляет собой -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-ОН, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил (охватывая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил (охватывая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);

НЕТ, где НЕТ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил или пиазинил, особенно тетразолил или изоксазолил), где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила), (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила (в особенности циклопропила), или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности амино, диметиламино) (в особенности такая группа НЕТ представляет собой 1Н-тетразол-5-ил, 1Н-пиразол-1-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-метил-1Н-пиразол-3-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4-карбокси-1Н-пиразол-3-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 3-метил-3Н-имидазол-4-ил, 2-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил[1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбокситиазол-2-ил, 2-карбокситиазол-4-ил, 2-гидрокситиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтил)тиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, 4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбокси-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 2-метилизоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 5-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 4Н-[1,2,4]триазол-3-ил, 1Н-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метоксипиримидин-2-ил, 4-метоксипиримидин-2-ил, 6-метоксипиримидин-4-ил, 6-диметиламинопиримидин-4-ил, пиразин-2-ил, 6-метоксипиразин-2-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил, пиразол-1-илметил, 1Н-имидазол-4-ил, 3Н-[1,2,3]триазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 2-

циклопропил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил, оксазол-2-ил, 4,5-диметилксазол-2-ил или пиридин-2-ил; особенно НЕТ представляет собой 1Н-тетразол-5-ил или 3-гидроксиизоксазол-5-ил);

$(R^6)_n$ представляет собой один необязательный заместитель (т.е. n представляет собой целое число 0, или 1), независимо выбранный из

(C_{1-6}) алкила (в особенности метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси);

(C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила);

(C_{1-3}) фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галогена (в особенности фтора или хлора);

(C_{3-6}) циклоалкила (в особенности циклопропила);

(C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, цикlopентилокси);

гидрокси;

пиридинила;

$-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси (C_{2-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{2-3}) фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил) или $-SO_2-(C_{1-4})$ алкил или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы (в особенности такая группа $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино, $-NH-SO_2$ -метил, $-NH-SO_2$ -этил, или (2,2,2-трифторэтил)амино; или пирролидин-1-ил); и

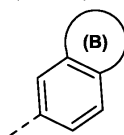
$-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил), (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности циклобутил) или 2-фторвинил;

[где, если присутствует, такой заместитель R^6 в особенности присоединен в другом мета-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы, т.е. в особенности кольцо А представляет собой тиофен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5 и R^6 присоединен в положении 4, или тиофен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 4 и R^6 присоединен в положении 5; или тиазол-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5 и R^6 присоединен в положении 4)]; или

Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности индазолил, бензоимидазолил, индолил, бензотриазолил, бензооксазолил, хиноксалинил, изохинолинил, хинолинил, пирролопиридирил или имидазопиридирил), где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности метила); (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси); (C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила); или

$-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности метил) (в особенности такой 9-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 1Н-индазол-6-ил, 1-метил-1Н-индазол-6-ил, 3-метил-1Н-индазол-6-ил, 3-карбоксит-1Н-индазол-6-ил, 1Н-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 2-трифторметил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1-метил-1Н-индол-5-ил, 2-карбоксит-1Н-индол-5-ил, 7-карбоксит-1Н-индол-4-ил, 7-карбоксит-1-метил-1Н-индол-4-ил, 1Н-бензотриазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-6-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-3-ил, 1Н-индол-4-ил, 1Н-индазол-5-ил, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил, 3-метоксит-1Н-индазол-6-ил, 6-метоксит-1Н-индазол-5-ил, 5-карбоксит-1Н-индол-2-ил, 6-карбоксит-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил; предпочтительно такой 9-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индазол-5-ил, 5-карбоксит-1Н-индол-2-ил, 6-карбоксит-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил); или

Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III)

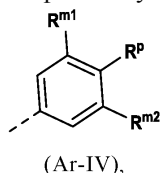


(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (особенно предпочтительно такая группа (Ar-III) представляет собой

2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1Н-индазол-5-ил, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазол-5-ил, 2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил, или 1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил, где указанное кольцо (В) независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, бутила, изобутила) и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа (Ar-III) представляет собой 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изоксазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил или 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил; предпочтительно такая группа (Ar-III) представляет собой 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил или 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил).

10) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ar¹ представляет собой фенильную группу структуры (Ar-IV)



где R^p представляет собой

гидрокси;

-COOH;

-CO-CH₂-CN;

-CO-(C₁₋₄)алкокси (в особенности -CO-O-этил);

-CO-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил; фенил или -NH₂ (в особенности R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил или циклопропил, в частности метил, изопропил или циклопропил);

-X¹-CH₂-COOH, где X¹ представляет собой O, или NH (в особенности -O-CH₂-COOH или -NH-CH₂-COOH);

гидрокси(C₁₋₄)алкил (в особенности гидроксиметил);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси или гидрокси(C₂₋₄)алкокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-O-метил, -CO-NH-O-этил, -CO-NH-O-изопропил, -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-O-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, -CO-NH-C₂H₄-N(CH₃)₂);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

-SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил (в особенности метил) или -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа представляет собой -SO₂-CH₃, -SO₂-NH₂, -SO₂-OH, -SO₂-NH-CH₃);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил;

тетразолил (в особенности 1Н-тетразол-5-ил); или

5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила или пиазинила; где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизаменен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₃)алкила (в особенности метила), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, или NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности амина, диметиламина); R^{m1} представляет собой водо-

(C₁₋₆)алкил (в особенности метил, этил, пропил, изобутил, 1-метилпропан-1-ил, трет-бутил, 3-метилбутил);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси, изобutoкси);

(C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галоген (в особенности хлор или фтор);

(C₃₋₆)циклоалкил (в особенности циклопропил);

(C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, цикlopентилокси);

гидроксид;

$-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 (в особенности 0) и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил, этил) или (C₂₋₃)фторалкил (в особенности 2,2,2-трифторэтил) или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное кольцо (в особенности такая группа $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амина, метиламина, этиламина, пропиламина или (2,2,2-трифторэтил)амино; или пирролидин-1-ил); или

$-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил) или (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности циклобутил);

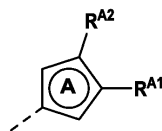
R^{m2} представляет собой водород; или

(C₁₋₆)алкил (в особенности метил, этил);

(C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси, этокси); или

галоген (в особенности хлор или фтор); или

Ar¹ представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-V)



(Ar-V),

где кольцо A представляет собой тиофенильное или тиазолильное кольцо (в особенности тиофен-2-ил или тиазол-2-ил);

(где совершенно ясно, что в (Ar-V) заместитель R^{A1} присоединен в мета-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы, в особенности в случае, если кольцо A представляет собой тиофен-2-ил, в положении 5 такого тиофен-2-ила);

R^{A1} представляет собой

-COOH;

тетразолил (в особенности 1H-тетразол-5-ил);

-CO-(C₁₋₄)алкокси (в особенности -CO-O-этил);

-CO-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил; фенил или -NH₂ (в особенности R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил или циклопропил, в частности метил, изопропил или циклопропил);

X¹-CH₂-COOH, где X¹ представляет собой O, или NH (в особенности -O-CH₂-COOH или -NH-CH₂-COOH); или

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидроксид(C₂₋₄)алкил, или (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил; (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃);

R^{A2} представляет собой

водород;

(C₁₋₆)алкил (в особенности метил, этил);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси);

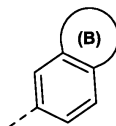
(C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил);

галоген (в особенности фтор или хлор); или

гидроксид; или

Ar¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, выбранный из 1H-индол-5-ила, 1H-индол-4-ила, 1H-индол-6-ила, индазол-6-ила, 1H-бензоимидазол-5-ила, 1H-бензотриазол-5-ила, хиноксалин-6-ила, изохинолин-7-ила и хинолин-6-ила; где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила) или -COOH (в особенности такой гетероарил представляет собой 1H-индазол-6-ил, 1-метил-1H-индазол-6-ил, 3-карбокси-1H-индазол-6-ил, 1H-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1H-бензоимидазол-5-ил, 1H-индол-5-ил, 1-метил-1H-индол-5-ил, 7-карбокси-1H-индол-4-ил, 1H-бензотриазол-5-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил или хинолин-6-ил); или

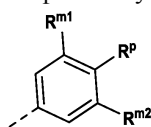
Ar¹ представляет собой группу структуры (Ar-III)



(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два кольцевых атомов азота; где указанное кольцо (B) независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и (C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, бутила, изобутила) (в особенности такая группа (Ar-III) представляет собой 2,3-дигидро-1H-индол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил).

11) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ar¹ представляет собой фенильную группу структуры (Ar-IV)



(Ar-IV),

где R^p представляет собой

(C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидроксид или метокси (в особенности 3-фтороксетан-3-ил, 3-гидроксиоксетан-3-ил, 3-метоксиоксетан-3-ил);

гидроксид;

-X¹-CO-R^{O1}, где X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен (в особенности -CH₂-, -CH₂-CH₂-), -O-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -O-CH₂-, -O-CH(CH₃)-, -O-CH₂-CH₂-), -NH-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-), -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-, -CO- или (C₃₋₅)циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и

R^{O1} представляет собой

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкил (в особенности этокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или -NH₂;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидроксид, или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;

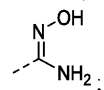
-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси; или

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂ (в особенности -O-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂);

(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;

[где, в частности, такая группа -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-NH-SO₂-фенил, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-этил, -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-этил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил, (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метил-О-СО-, -CH₂-COOH, -CH₂-CO-O-этил, -CH₂-CH₂-COOH, -CF₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -CO-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH, -O-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH(CH₃)-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃, -COO-фенил, 1-карбоксициклопропан-1-ил, 1-карбоксициклопентан-1-ил];

-CO-H;



2-гидроксид-3,4-диоксоциклобут-1-енил;

-NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил или -CO-(C₁₋₃)алкилен-OH;

(в особенности такая группа -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2} представляет собой -NH-CO-H, -N(C₂H₅)-CO-H, -NH-CO-C₂H₅, -NH-CO-CH₂-CH₂-OH или -NH-CO-O-CH₃);

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидроксид(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил или гидроксид (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы -CO-NR^{N3}R^{N4} являются -CO-NH₂, -CO-NH(CH₃), -CO-NH(C₂H₅), -CO-NH-C₂H₄-OH, -CO-NH-C₂H₄-OCH₃, или

-CO-N(CH₃)₂, -CO-NH-изопропил, или -CO-NH-OH);

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил (в особенности такая группа представляет собой -NH-CO-NH₂, -NH-CO-NH-C₂H₅);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил (охватывая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил (охватывая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);

НЕТ, где НЕТ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, и тетразолила; или 6-членный гетероарил, выбранный из пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, и пиазинила), где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила (в особенности метила), (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси), -COOH, гидроксид, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила (в особенности циклопропила), или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности амина, метиламина, диметиламина) (в особенности заместители независимо выбирают из (C₁₋₃)алкила (в особенности метила) и гидроксид) (в частности, такая группа НЕТ представляет собой 1Н-тетразол-5-ил, 1Н-пиразол-1-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-метил-1Н-пиразол-3-ил, 3,5-диметилпиразол-1-ил, 4-карбокси-1Н-пиразол-3-ил, 1Н-имидазол-2-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 3-метил-3Н-имидазол-4-ил, 2-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил, [1,2,4]оксадиазол-5-ил, 5-метил[1,2,4]оксадиазол-3-ил, 3-метил[1,2,4]оксадиол-5-ил, 5-метил[1,3,4]оксадиазол-2-ил, изотиазол-5-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, 4-метилтиазол-2-ил, 2-метилтиазол-4-ил, 2-амино-5-метилтиазол-4-ил, 4,5-диметилтиазол-2-ил, 4-карбокситиазол-2-ил, 2-карбокситиазол-4-ил, 2-гидрокситиазол-4-ил, 2-амино-2-оксоэтил)тиазол-4-ил, изоксазол-3-ил, изоксазол-5-ил, 3-аминоизоксазол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 3-метилизоксазол-5-ил, 4-метилизоксазол-5-ил, 4-карбокси-3-метилизоксазол-5-ил, оксазол-5-ил, 2-аминооксазол-5-ил, 2-метилоксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)оксазол-5-ил, 2-(2-карбоксиэтил)-4-метилоксазол-5-ил, 5-амино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил, 4Н-[1,2,4]триазол-3-ил, 1Н-[1,2,4]триазол-1-ил, 2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил, пиридин-2-ил, 4-фторпиридин-2-ил, пиримидин-2-ил, 5-фторпиримидин-2-ил, 5-метоксипиримидин-2-ил, 4-метоксипиримидин-2-ил, 6-метоксипиримидин-4-ил, 6-диметиламинопиримидин-4-ил, пиразин-2-ил, 6-метоксипиразин-2-ил, 6-метоксипиридазин-3-ил, пиразол-1-илметил, 1Н-имидазол-4-ил, 3Н-[1,2,3]триазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 1,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1Н-имидазол-4-ил, 2-циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил, оксазол-2-ил, 4,5-диметилоксазол-2-ил или пиридин-2-ил; особенно НЕТ представляет собой 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил);

R^{m1} представляет собой (C₁₋₆)алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил);

(C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси);

(C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил);

(C₁₋₃)фторалкокси (в особенности 2,2,2-трифторэтокси);

галоген (в особенности фтор или хлор);

(C₃₋₆)циклоалкил (в особенности циклопропил);

(C₃₋₆)циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, циклопентилокси);

-NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, или (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности такая группа -NR^{N1}R^{N2} представляет собой амина, метиламина, этиламина или пропиламина); или

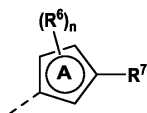
-S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил), (C₃₋₆)циклоалкил (в особенности циклобутил) или 2-фторвинил; и

R^{m2} представляет собой водород, фтор или хлор; или

R^p представляет собой водород;

R^{m1} представляет собой 1Н-пиразол-1-ил; или -X¹-COOH, где X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен (в особенности -CH₂-, -CH₂-CH₂-) или -O-(C₁₋₃)алкилен-* (в особенности -O-CH₂-, -O-CH₂-CH₂-*), где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -COOH группе [где, в частности, такая группа -X¹-COOH представляет собой -COOH, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -O-CH₂-CH₂-COOH]; и R^{m2} представляет собой водород, (C₁₋₄)алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси); или -S-(C₁₋₄)алкил (в особенности -S-метил, -S-этил, -S-н-пропил); или

Ar¹ представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II)



(Ar-II),

где кольцо А представляет собой тиафенильное или тиазолильное кольцо (где совершенно ясно, что в (Ar-II) заместитель R^7 присоединен в мета-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы) (в особенности кольцо А представляет собой тиафен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5, или тиафен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 4; или тиазол-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5), где R^7 представляет собой

3-гидроксиоксетан-3-ил;
 гидрокси;
 2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил;
 $-X^1-CO-R^{O1}$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен (в особенности $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности $-O-CH_2-$ *, $-O-CH(CH_3)-$ *, $-O-CH_2-CH_2-$ *), $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-* (в особенности $-NH-CH_2-$ *, $-NH-CH(CH_3)-$ *), $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-CO-R^{O1}$ группе; и

R^{O1} представляет собой

$-OH$;
 $-O-(C_{1-4})$ алкил (в особенности этокси, метокси);
 $-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, фенил или $-NH_2$;
 $-O$ -фенил;
 $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;
 $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси; или
 $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$ (в особенности $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);
 (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;
 [где в частности, такая группа $-X^1-CO-R^{O1}$ представляет собой $-COOH$, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$ -циклопропил, $-CO-NH-SO_2$ -фенил, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$ -этил, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$ -этил, $-CO-O-CH_2-O-CO$ -пропил, (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метил- $O-CO-$, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O$ -этил, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CF_2-COOH$, $-CH=CH-COOH$, $-NH-CO-COOH$, $-CO-COOH$, $-O-CH_2-CH_2-COOH$, $-O-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH(CH_3)-COOH$, $-NH-CH_2-CO-O-CH_3$, $-COO$ -фенил, 1-карбоксициклопропан-1-ил, 1-карбоксициклопентан-1-ил];

$-CO-CH_2-OH$;

$-CO-H$;



гидрокси (C_{1-4}) алкил (в особенности гидроксиметил, 1-гидроксиэтил);

$-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N1} и R^{N2} представляет собой водород); или

R^{N1} независимо представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил, и R^{N2} независимо представляет собой $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})$ алкил, или $-CO-(C_{1-3})$ алкилен- $-OH$;

(в особенности такая группа $-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой amino, метиламино, этиламино, пропиламино, или $-NH-CO-H$, $-N(C_2H_5)-CO-H$, $-NH-CO-C_2H_5$, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$ или $-NH-CO-O-CH_3$);

$-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, гидрокси (C_{2-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкил, диметиламино (C_{2-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси, гидрокси (C_{2-4}) алкокси, бензилокси или гидрокси (где предпочтительно по меньшей мере один из R^{N3} и R^{N4} представляет собой водород; и где отдельными примерами такой группы $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ являются $-CO-NH_2$, $-CO-NH(CH_3)$, $-CO-NH(C_2H_5)$, $-CO-NH-O$ -метил, $-CO-NH-O$ -этил, $-CO-NH-O$ -изопропил, $-CO-NH-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $-CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $-CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, $-CO-NH-O$ -бензил, или $-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-NH$ -изопропил, или $-CO-NH-OH$);

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности такая группа представляет собой $-NH-CO-NH_2$, $-NH-CO-NH-C_2H_5$);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил (охватывая его таутомерную форму 5-гидрокси[1,2,4]оксадиазол-3-ил), или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил (охватывая его таутомерную форму 3-гидрокси[1,2,4]оксадиазол-5-ил); или

НЕТ, где НЕТ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо вы-

бран из кислорода, азота и серы (в особенности 5-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, и тетразолила; или 6-членный гетероарил, выбранный из пиридинила, пиримидинила, пиридазинила, и пиразинила, особенно тетразолила, имидазолола, или изоксазолила), где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен, или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности метила), (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси), $-COOH$, гидроксид, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C_{3-5}) циклоалкила (в особенности циклопропила), или $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил (в особенности амино, диметиламино) (в особенности заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности метила) и гидроксид) (в частности, такая группа НЕТ представляет собой 1Н-тетразол-5-ил, 3-гидроксиизоксазол-5-ил, 1Н-имидазол-4-ил, 5-метил-1Н-имидазол-4-ил или 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ил; особенно 1Н-тетразол-5-ил или 3-гидроксиизоксазол-5-ил);

$(R^6)_n$ представляет собой один необязательный заместитель (т.е. n представляет собой целое число 0 или 1), независимо выбранный из

(C_{1-6}) алкила (в особенности метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, 1-метилпропан-1-ила, трет-бутила, 3-метилбутила);

(C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси);

(C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила);

(C_{1-3}) фторалкокси (в особенности дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси);

галогена (в особенности фтора или хлора);

(C_{3-6}) циклоалкила (в особенности циклопропила);

(C_{3-6}) циклоалкилокси (в особенности циклобутилокси, цикlopентилокси);

гидроксид;

пиридинила; и

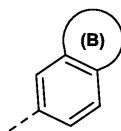
$-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил (в особенности такая группа $-NR^{N1}R^{N2}$ представляет собой амино, метиламино, этиламино, пропиламино);

[где, если присутствует, такой заместитель R^6 в особенности присоединен в другом мета-положении относительно точки присоединения остальной части молекулы, т.е. в особенности кольцо А представляет собой тиофен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5 и R^6 присоединен в положении 4, или тиофен-2-ил, где R^7 присоединен в положении 4 и R^6 присоединен в положении 5; или тиазол-2-ил, где R^7 присоединен в положении 5 и R^6 присоединен в положении 4)]; или

Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы (в особенности индазол, бензоимидазол, индол, бензотриазол, бензооксазол, хиноксалин, изохинолин, хинолин, пирролопиридин, или имидазопиридин), где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из (C_{1-4}) алкила (в особенности метила); (C_{1-4}) алкокси (в особенности метокси); (C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила); или

$-(C_{0-3})$ алкилен- $COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4}) алкил (в особенности метил) (в особенности такой 9-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 1Н-индазол-6-ил, 1-метил-1Н-индазол-6-ил, 3-метил-1Н-индазол-6-ил, 3-карбокси-1Н-индазол-6-ил, 1Н-бензоимидазол-5-ил, 2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 2-трифторметил-1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1-метил-1Н-индол-5-ил, 2-карбокси-1Н-индол-5-ил, 7-карбокси-1Н-индол-4-ил, 7-карбокси-1-метил-1Н-индол-4-ил, 1Н-бензотриазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-5-ил, 2-метилбензооксазол-6-ил, хиноксалин-6-ил, изохинолин-7-ил, хинолин-6-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-3-ил, 1Н-индол-4-ил, 1Н-индазол-5-ил, 1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, 1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил, имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил, 3-метокси-1Н-индазол-6-ил, 6-метокси-1Н-индазол-5-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил; предпочтительно такой 9-10-членный бициклический гетероарил представляет собой 1Н-бензоимидазол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индазол-5-ил, 5-карбокси-1Н-индол-2-ил, 6-карбокси-1Н-индол-2-ил, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил, или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ил); или

Ar^1 представляет собой группу структуры (Ar-III)

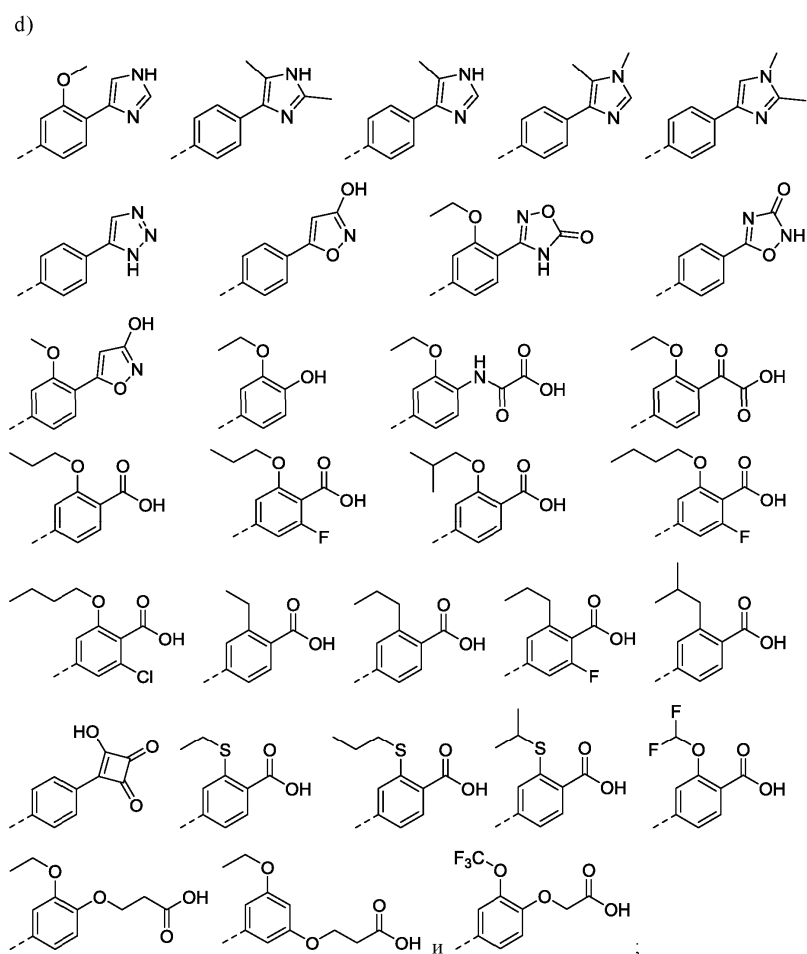
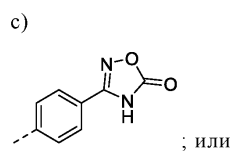
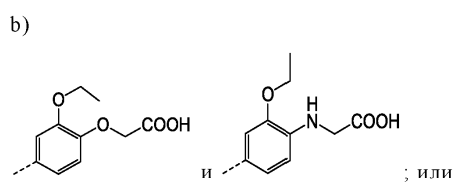
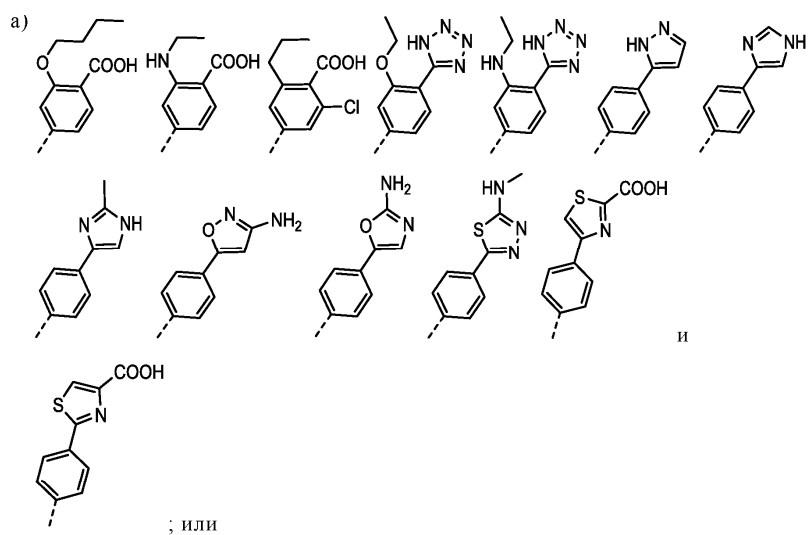


(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с

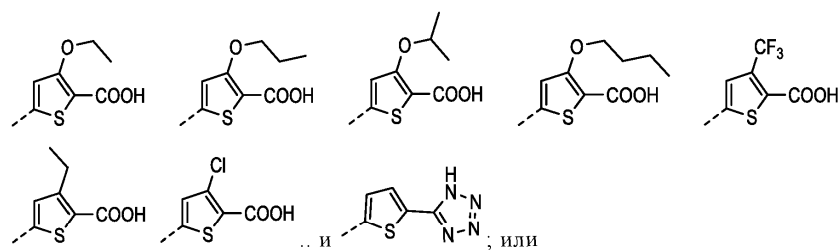
фенильной группой, где кольцо (В) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода (особенно предпочтительно такая группа (Аг-III) представляет собой 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1Н-индолил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидро-1Н-индазол, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидроизоиндолил, 2,3-дигидробензооксазолил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил или 1,2,3,4-тетрагидрофалазинил), где указанное кольцо (В) независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила (в особенности метила, этила, пропила, бутила, изобутила) и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил (в особенности такая группа (Аг-III) представляет собой 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил, 3-оксо-2,3-дигидробензо[d]изоксазол-6-ил, 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-ил, 1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-пропил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 3-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-метил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-этил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 1-оксо-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-изобутил-1-оксо-2,3-дигидроизоиндол-5-ил, 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 1-(карбоксиметил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил или 1,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил; предпочтительно такая группа (Аг-III) представляет собой 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил или 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил).

12) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Аг¹ представляет собой фенильную группу, выбранную из:

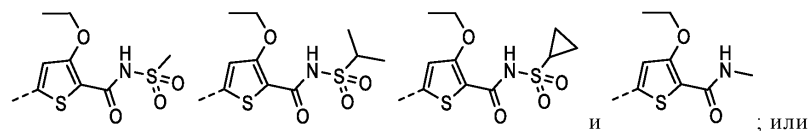


или Ar^1 представляет собой тиюфенильную группу, выбранную из:

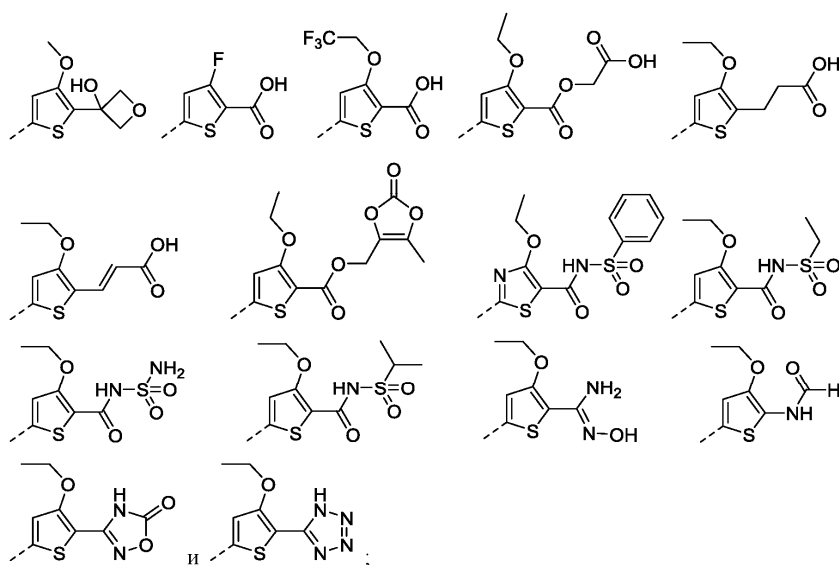
a)



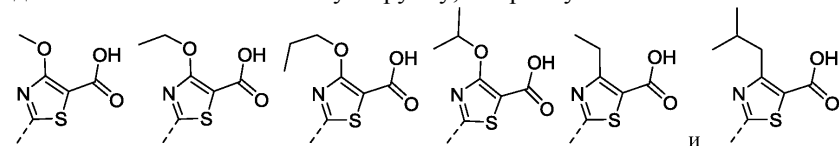
b)



c)

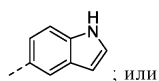


или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:

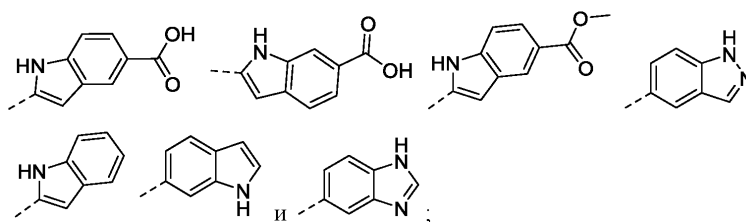


или Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из:

a)

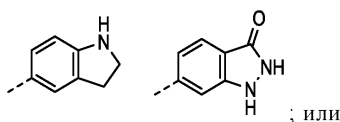


b)

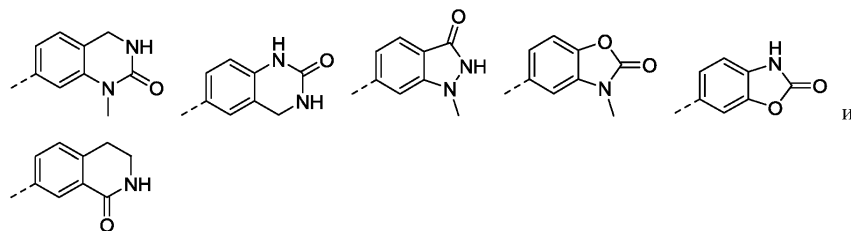


или Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

a)

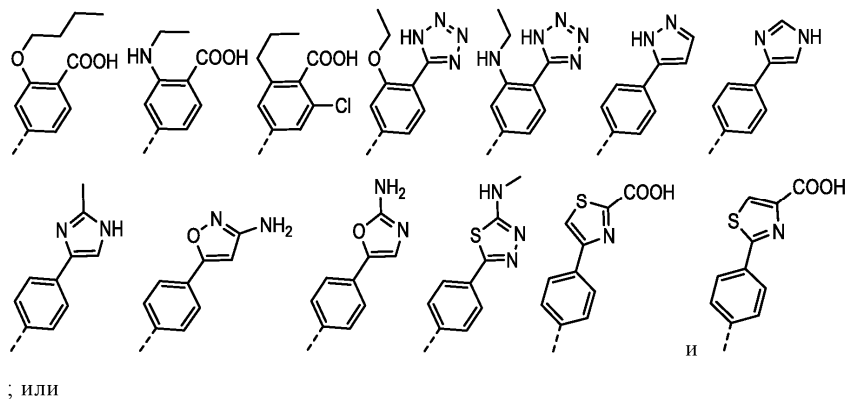


b)

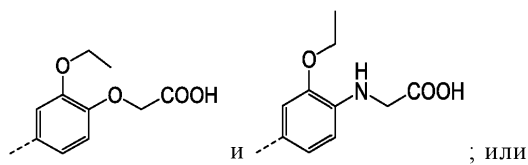


13) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-5), где Ar^1 представляет собой фенильную группу, выбранную из:

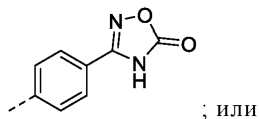
a)



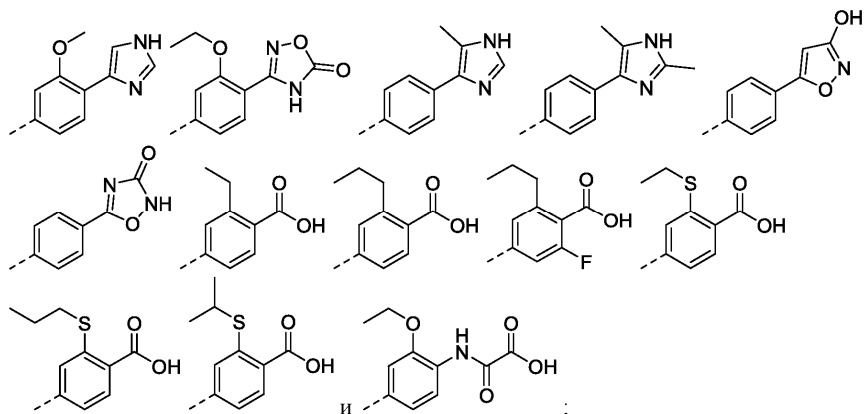
b)



c)

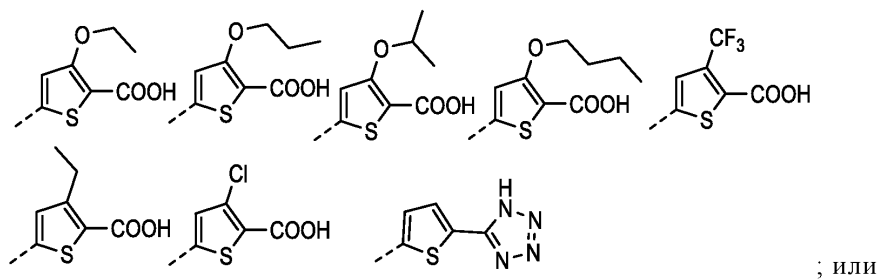


d)

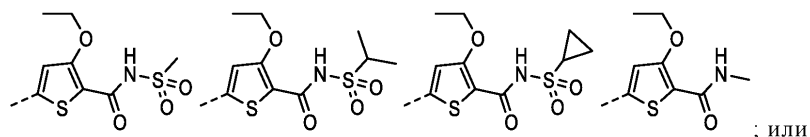


или Ar^1 представляет собой тиофенильную группу, выбранную из:

a)

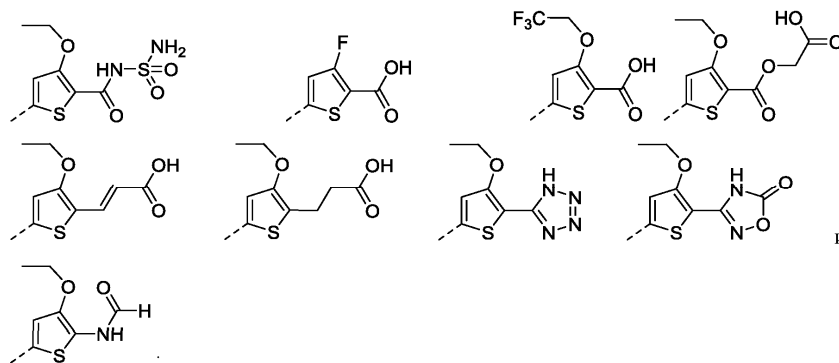


b)

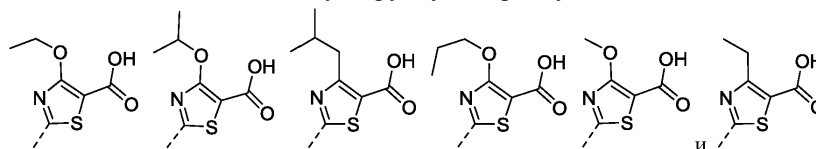


; или

c)



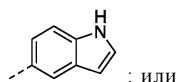
и

или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:

и

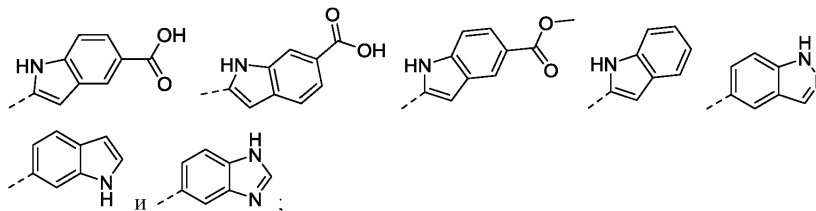
или Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из:

a)

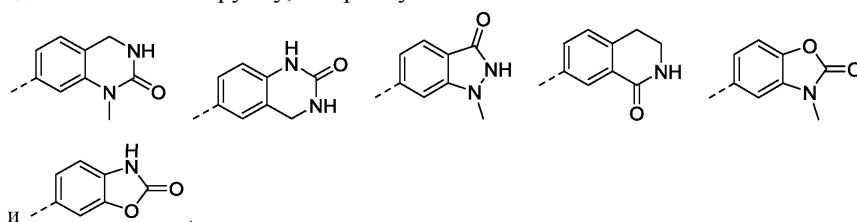


; или

b)



и

или Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

и

14) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где $(R^1)_n$ представляет собой:

один, два или три необязательных заместителя (т.е. n представляет собой целое число 0, 1, 2 или 3), где указанные заместители присоединены к фенильному фрагменту индольного кольца; где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности метокси), галогена (в особенности фтора, хлора или брома), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано; или

два R^1 вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$, и оставшийся R^1 , если присутствует, представляет собой галоген (в особенности фтор или хлор); или

$(R^1)_n$ представляет собой:

один заместитель в положении 3 индольного кольца, где указанный заместитель выбирают из (C_{1-3}) алкила (в особенности метила), (C_{1-3}) алкокси (в особенности метокси), галогена (в особенности фтора, хлора или брома), (C_{1-3}) фторалкила (в особенности трифторметила), (C_{1-3}) фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности такой заместитель представляет собой фтор);

и, кроме того, один или два необязательных заместителя (т.е. 0, 1 или 2 дополнительных заместите-

ля), присоединенных к фенильному фрагменту индольного кольца; где указанные заместители независимо выбирают из (C₁₋₃)алкила (в особенности метила), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галогена (в особенности фтора, хлора или брома), (C₁₋₃)фторалкила (в особенности трифторметила), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси), или циано; или

два R¹ вместе образуют группу -O-CH₂-O-, присоединенную к фенильному фрагменту индольного кольца; и указанный заместитель в положении 3 индольного фрагмента, если присутствует, представляет собой галоген (в особенности фтор или хлор);

где следует понимать, что индольное кольцо, к тому же, замещено заместителем R².

15) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где группа



где R² представляет собой (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), галоген (в особенности хлор) или циано;

R¹³ представляет собой водород; и

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ независимо представляют собой следующие группы:

R¹⁴ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил, этил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности бром, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁴ представляет собой метил, метокси, галоген или циано);

R¹⁵ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁵ представляет собой водород, метил, хлор или фтор);

R¹⁶ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁶ представляет собой водород, или фтор); и

R¹⁷ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁷ представляет собой водород, хлор или фтор);

где по меньшей мере один из R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ представляет собой водород;

(и предпочтительно по меньшей мере один из R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ отличается от водорода; в особенности один из R¹⁴, R¹⁶ и R¹⁷ отличается от водорода); или

R¹⁴ и R¹⁵ вместе образуют группу -O-CH₂-O-, R¹⁶ представляет собой водород и R¹⁷ представляет собой водород или галоген (в особенности фтор или хлор); или

R² представляет собой (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), галоген (в особенности хлор) или циано; и R¹³ представляет собой фтор; и

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ независимо представляют собой следующие группы:

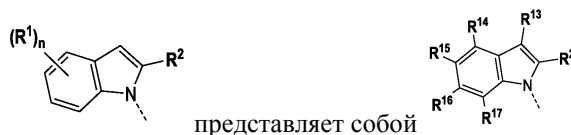
R¹⁴ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил, этил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности бром, хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁴ представляет собой водород или метокси);

R¹⁵ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁵ представляет собой водород);

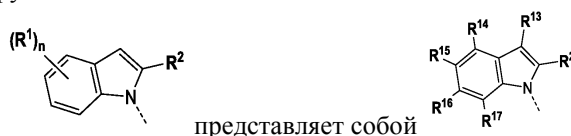
R¹⁶ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁶ представляет собой водород); и

R¹⁷ представляет собой водород, (C₁₋₃)алкил (в особенности метил), (C₁₋₃)алкокси (в особенности метокси), галоген (в особенности хлор, фтор), (C₁₋₃)фторалкил (в особенности трифторметил), (C₁₋₃)фторалкокси (в особенности трифторметокси) или циано (в особенности R¹⁷ представляет собой водород или фтор), где по меньшей мере два из R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ представляют собой водород.

16) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где группа



где R^2 представляет собой метил, хлор или циано;
 R^{13} представляет собой водород; и
 R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо представляют собой следующие группы:
 R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси или циано (в особенности R^{14} представляет собой метил, метокси, галоген или циано);
 R^{15} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор (в особенности R^{15} представляет собой водород, метил, хлор или фтор);
 R^{16} представляет собой водород, метокси или фтор (в особенности R^{16} представляет собой водород, или фтор); и
 R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор или циано (в особенности R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор);
 где по меньшей мере один из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород;
 (и предпочтительно по меньшей мере один из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода; в особенности по меньшей мере один из R^{14} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода); или
 R^{14} и R^{15} вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$, R^{16} представляет собой водород и R^{17} представляет собой водород или галоген (в особенности фтор или хлор); или
 R^2 представляет собой (C_{1-3}) алкил (в особенности метил), галоген (в особенности хлор) или циано; и
 R^{13} представляет собой фтор; и
 R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо представляют собой следующие группы:
 R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси или циано (в особенности R^{14} представляет собой водород или метокси);
 R^{15} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор (в особенности R^{15} представляет собой водород);
 R^{16} представляет собой водород, метокси или фтор (в особенности R^{16} представляет собой водород);
 R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор или циано; (в особенности R^{17} представляет собой водород или фтор),
 где по меньшей мере два из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} представляют собой водород.
 17) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где группа



где R^2 представляет собой метил, хлор или циано;
 R^{13} представляет собой водород; и
 R^{14} представляет собой водород; R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, фтор, хлор или метокси; R^{15} представляет собой водород, метил, хлор, фтор или метокси; где предпочтительно по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода; в особенности R^{16} и/или R^{17} отличается(ются) от водорода; или
 R^{14} представляет собой метил; R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{15} представляет собой водород или фтор, где по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; или
 R^{14} представляет собой метокси; R^{17} представляет собой водород, метил, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{15} представляет собой водород; или
 R^{14} представляет собой галоген (в особенности бром, хлор, фтор), R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{15} представляет собой водород или фтор, где по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; или
 R^{14} представляет собой циано; R^{17} представляет собой водород или фтор; R^{16} представляет собой водород; и R^{15} представляет собой водород; или
 R^{14} и R^{15} вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$, R^{16} представляет собой водород и R^{17} представляет собой водород или хлор; или
 R^2 представляет собой метил, хлор или циано; и R^{13} представляет собой фтор; и
 R^{14} , R^{17} , R^{16} и R^{15} представляют собой водород; или
 R^{14} представляет собой метокси, R^{17} представляет собой фтор и R^{16} и R^{15} представляют собой водород.
 18) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где группа



где R^2 представляет собой метил, хлор или циано; и

R^{13} представляет собой водород; и

R^{14} представляет собой водород; R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, фтор, хлор или метокси и R^{15} представляет собой водород, метил, хлор, фтор или метокси, где предпочтительно по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода; в особенности R^{16} и/или R^{17} отличается(ются) от водорода; или

R^{14} представляет собой метил, R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор и R^{15} представляет собой водород или фтор, где по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; или

R^{14} представляет собой метокси, R^{17} представляет собой водород, метил, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор и R^{15} представляет собой водород; или

R^{14} представляет собой галоген (в особенности бром, хлор, фтор), R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор и R^{15} представляет собой водород или фтор, где по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; или

R^{14} представляет собой циано; R^{17} представляет собой водород, или фтор; R^{16} представляет собой водород и R^{15} представляет собой водород; или

R^{14} и R^{15} вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$, R^{16} представляет собой водород и R^{17} представляет собой водород или хлор; или

R^2 представляет собой метил, хлор или циано;

R^{13} представляет собой фтор; и

R^{14} , R^{17} , R^{16} и R^{15} представляют собой водород; или

R^{14} представляет собой метокси, R^{17} представляет собой фтор и R^{16} и R^{15} представляют собой водород.

19) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где группа



где R^2 представляет собой метил, хлор или циано (в особенности метил или циано);

R^{13} представляет собой водород; и

R^{14} представляет собой водород; R^{17} представляет собой водород или фтор; R^{16} представляет собой водород или фтор и R^{15} представляет собой водород, метил, хлор или фтор; где предпочтительно по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода; в особенности R^{16} и/или R^{17} отличается(-ются) от водорода; или

R^{14} представляет собой метил, R^{17} представляет собой водород или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор и R^{15} представляет собой водород или фтор, где по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; или

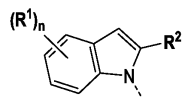
R^{14} представляет собой метокси, R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор и R^{15} представляет собой водород; или

R^{14} представляет собой галоген (в особенности бром, хлор, фтор), R^{17} представляет собой водород или фтор; R^{16} представляет собой водород, хлор или фтор и R^{15} представляет собой водород или фтор, где по меньшей мере один из R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород.

20) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-19), где R^2 представляет собой метил.

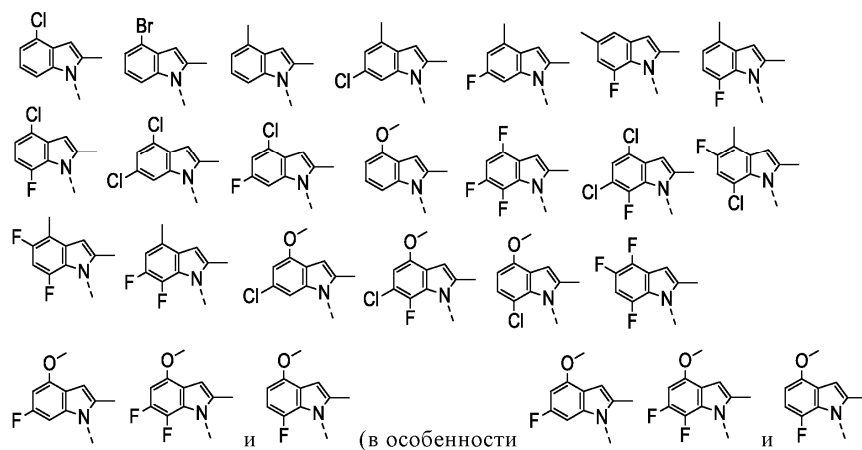
21) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-19), где R^2 представляет собой циано.

22) Другой вариант осуществления относится к соединениям в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-13), где группа



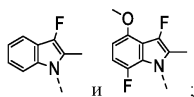
представляет собой группу, выбранную из следующих групп A), B), C), D) и E):

A)

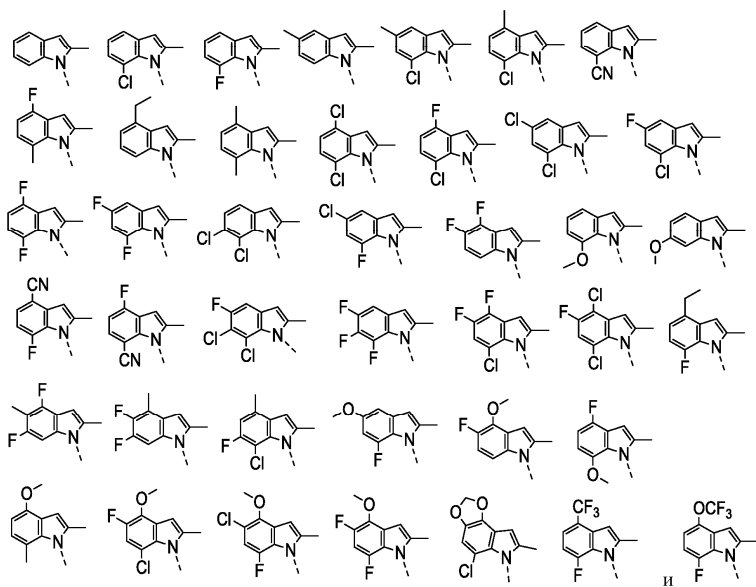


);

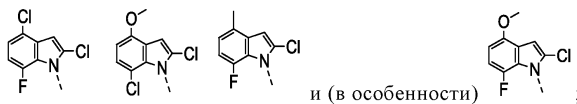
B)



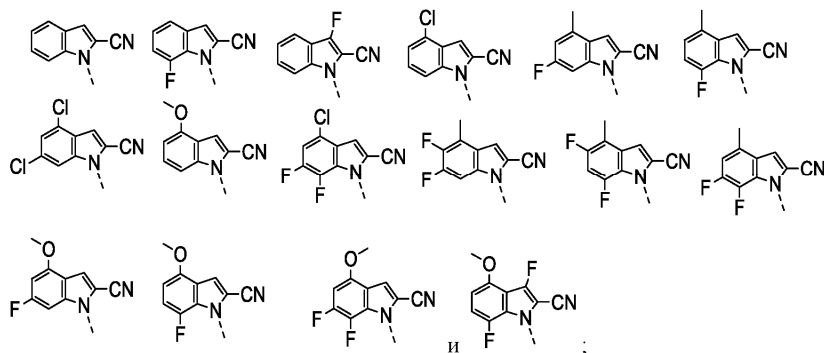
C)



D)



E)



где группы A), B) и E) являются предпочтительными группами.

23) Таким образом, изобретение относится к соединениям формулы (I), как определено в варианте осуществления 1), или к таким соединениям, дополнительно ограниченным характерными признаками любого из вариантов осуществления 2)-22), при рассмотрении их соответствующих зависимостей; к их фармацевтически приемлемым солям и к применению таких соединений в качестве лекарственных средств в особенности для предотвращения/профилактики или лечения заболеваний, которые отвечают на блокировку EP2 рецепторов и/или EP4 рецепторов, как описано здесь ниже. Во избежание каких-либо сомнений следует отметить в особенности, что следующие варианты осуществления, относящиеся к соединениям формулы (I), таким образом, возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

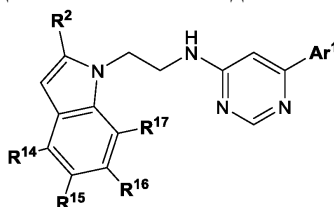
1, 2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 7+1, 7+2+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+4+1, 7+5+4+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+4+1, 9+5+4+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+4+1, 11+5+4+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+4+1, 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.

В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает зависимость от другого варианта осуществления. Различные индивидуализированные варианты осуществления разделены запятыми. Другими словами, "16+13+4+1", например, относится к варианту осуществления 16), зависящему от варианта осуществления 13), зависящего от варианта осуществления 4), зависящего от варианта осуществления 1), т.е. вариант "16+13+4+1" соответствует соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), дополнительно ограниченным всеми признаками вариантов осуществления 4), 13), и 16).

24) Второй аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также представляют собой соединения формулы (II)



Формула (II),

где R^2 представляет собой (C_{1-3})алкил (в особенности метил), галоген (в особенности хлор) или циано;

R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо представляют собой следующие группы:

R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси или циано (в особенности R^{14} представляет собой метил, метокси, галоген или циано);

R^{15} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор (в особенности R^{15} представляет собой водород, метил, хлор или фтор);

R^{16} представляет собой водород, метокси или фтор (в особенности R^{16} представляет собой водород,

или фтор); и

R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор или циано (в особенности R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор);

где по меньшей мере один из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород (и предпочтительно по меньшей мере один из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода; в особенности один из R^{14} , R^{16} и R^{17} отличается от водорода); или

R^{14} и R^{15} вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$, R^{16} представляет собой водород и R^{17} представляет собой водород или галоген (в особенности фтор или хлор); и

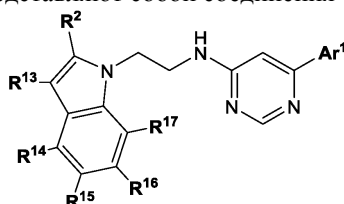
Ar^1 является таким, как определено в варианте осуществления 10),

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2)-22), предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к соединениям формулы (II) в соответствии с вариантом осуществления 24), где в особенности следующие варианты осуществления, таким образом, возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

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.

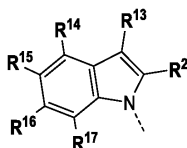
В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает ограничения, изложенные выше.

25) Третий аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления 1), которые также представляют собой соединения формулы (III)



Формула (III),

где группа



является такой, как определено в варианте осуществления 15); и

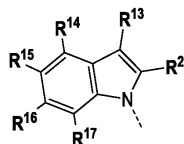
Ar^1 является таким, как определено в варианте осуществления 7),

где характерные признаки, раскрытые в вариантах осуществления 2)-22), предназначены для применения с учетом соответствующих изменений также к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 25), где в особенности следующие варианты осуществления, таким образом, возможны и подразумеваются и настоящим конкретно раскрываются в индивидуализированной форме:

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.

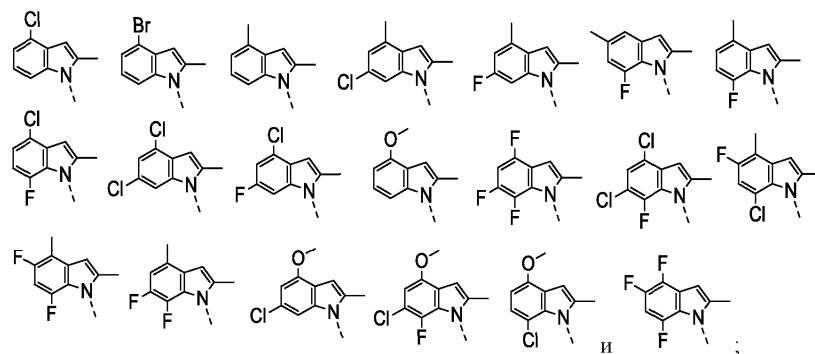
В приведенном выше списке числа относятся к вариантам осуществления в соответствии с их нумерацией, предусмотренной выше, в то время как "+" указывает ограничения, изложенные выше.

26) Другой вариант осуществления относится к соединениям формулы (III) в соответствии с вариантом осуществления 25), где группа

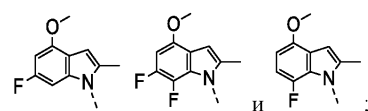


представляет собой группу, выбранную из следующих групп A), B), C), D) и E):

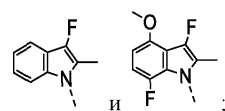
A)



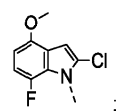
B)



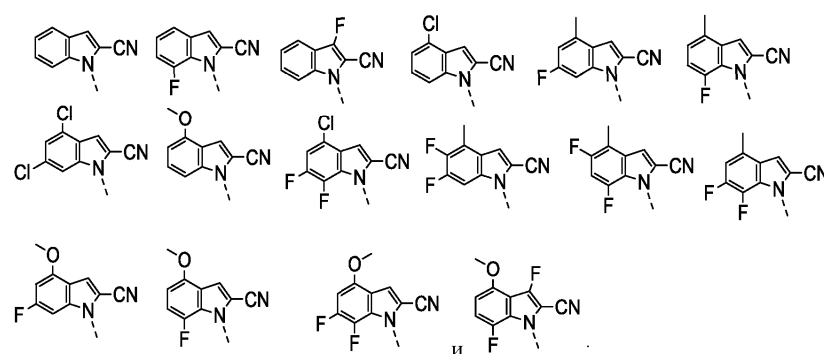
C)



D)



E)



где группы B) и E) являются предпочтительными группами; и

Ar¹ представляет собой

фенил или 5-членный гетероарил, где указанный 5-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, выбранный из тиафенила и тиазолила; где указанный фенил или 5-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным; где один из указанных заместителей выбирают из

-X¹-CO-R^{O1}, где X¹ представляет собой прямую связь, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -CH=CH-, или -NH-CO-, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и

R^{O1} представляет собой

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкил (в особенности этокси, метокси);

-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₃)алкил, циклопропил или -NH₂;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидрокси или (C₁₋₄)алкокси; или

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

[где в частности, такая группа -X¹-CO-R^{O1} представляет собой -COOH, -CO-O-C₂H₅, -O-CH₂-COOH, -NH-CH₂-COOH, -CO-NH-SO₂-CH₃, -CO-NH-SO₂-C(CH₃)₂, -CO-NH-SO₂-циклопропил, -CO-O-CH₃, -CO-NH-SO₂-этил, -CO-NH-SO₂-NH₂, -CO-O-CH₂-COOH, -CO-O-CH₂-O-CO-O-этил, -CO-O-CH₂-O-CO-пропил, -CH₂-CH₂-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -NH-CH₂-CO-O-CH₃];

-NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил и R^{N2} представляет собой -CO-H (в особенности -NH-CO-H);

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ила (охватывая его таутомерную форму 5-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-3-ил) или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ила (охватывая его таутомерную форму 3-гидрокси-[1,2,4]оксадиазол-5-ил);

1Н-тетразол-5-ила;

3-гидроксиизоксазол-5-ила;

имидазолила (в особенности 1Н-имидазол-4-ила), который незамещен, или моно- или дизамещен метилом (в частности, 1Н-имидазол-4-ила, 5-метил-1Н-имидазол-4-ила, 2,5-диметил-1Н-имидазол-4-ила);

пиразолила (в особенности 1Н-пиразол-3-ила);

изоксазолила, оксазолила или тиadiaзолила, где указанный изоксазолил, оксазолил или тиadiaзолил монозамещен $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} представляет собой водород и R^{N10} представляет собой водород или метил (в частности 3-аминоизоксазол-5-ила, 2-аминооксазол-5-ила, 5-метиламино[1,3,4]тиadiaзол-2-ила);

(где в особенности указанный 5-членный гетероарил представляет собой тиюфен-2-ил, где указанный заместитель присоединен в положении 5, или тиюфен-2-ил, где указанный заместитель присоединен в положении 4; или тиазол-2-ил, где указанный заместитель присоединен в положении 5);

и оставшийся(еся) один или два из указанных заместителей, если присутствует(ют), независимо выбирают из

(C_{1-4})алкила (в особенности этила, н-пропила, изобутила);

(C_{1-4})алкокси (в особенности метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси);

2,2,2-трифторэтокси;

галогена (в особенности фтора или хлора);

$-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород и R^{N2} представляет собой (C_{1-3})алкил;

$-SR^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4})алкил (в особенности метил, этил, н-пропил, изопропил);

или

Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, выбранный из незамещенного бензимидазола (в особенности 1Н-бензоимидазол-5-ила); незамещенного индазолила (в особенности 1Н-индазол-5-ила) и индолила, который незамещен или монозамещен $-COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C_{1-4})алкил (в особенности метил) (в частности, 1Н-индол-6-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-2-ила, 5-карбокси-1Н-индол-2-ила, 6-карбокси-1Н-индол-2-ила, 5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ила или 6-(метоксикарбонил)-1Н-индол-2-ила); или

Ar^1 представляет собой оксозамещенный 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, выбранный из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазолила, 3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазолила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила; где указанный оксозамещенный гетероцикл незамещен (т.е. он не несет дополнительного заместителя в дополнение к оксозаместителю) или монозамещен по кольцевому атому азота (C_{1-3})алкилом (в особенности метилом) (в частности, такой гетероцикл представляет собой 2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил, 3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил, 1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил, 1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил или 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил).

27) Другой вариант осуществления относится к наиболее предпочтительным соединениям в соответствии с вариантом осуществления 1), которые выбирают из следующих соединений:

3-Хлор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

[6-(2,3-Дигидро-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

3-Этил-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

5-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

{6-[4-(3-Аминоизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

3-Этокси-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

{6-[4-(3-Аминоизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

5-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

1-Этил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-мочевина;

{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

2-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота;

2-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксibenзойная кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
 {6-[3-Этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 {6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 [2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
 {6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 {6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 3-Бутокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;
 3-Бутокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропокситиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропокситиофен-2-карбоновая кислота;
 3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксидбензойная кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-он;

4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

5-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Бром-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин;

5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-гидрокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновая кислота;

1-(2-{6-[3-Этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота;

N-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-метансульфонамид;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-уксусная кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

N-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-бензолсульфонамид;

(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-амид пропан-2-сульфоновой кислоты;

(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-амид циклопропансульфоновой кислоты; и

Метиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты.

28) В дополнение к наиболее предпочтительным соединениям, перечисленным в варианте осуществления 27), дополнительные предпочтительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;
3-Хлор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;
(2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;
5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота;
[6-(2,3-Дигидро-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
{6-[4-(1Н-Имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;
3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-метанол;

(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

5-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

3-Этоксид-5-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксид-5-{6-[2-(5,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

1-Этил-3-(2-метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-мочевина;

2-Хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-(6-хиолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин;
 2-Этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
 4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;
 2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;
 2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;
 {6-[4-(2-Амино-5-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропил-2,3-дигидроизоиндо-1-он;
 2-Циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
 4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;
 2-Этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
 4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;
 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;
 4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

2-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметилбензолсульфонамид;

{6-[4-(5-Амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

4-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота;

2-Циклопентилокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота;

[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)-этил]-{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

{6-[3-Этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

{6-[3-Этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

3-(4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксibenзойная кислота;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокси)-бензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокси)-бензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокси)-бензойная кислота;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиразин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

6-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-он;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-1-метилэтиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота; и

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-гидрокситиофен-2-карбоновая кислота.

29) Дополнительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

[6-(4-Аминофенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[6-(4-Аминофенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

3-Хлор-5-{6-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этил-5-{6-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[6-(2,3-Дигидро-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[6-(2,3-Дигидро-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[6-(2,3-Дигидро-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилфенил)-метанол;

(2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

3-Хлор-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид;

4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-метанол;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензойная кислота;

(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилфенил)-метанол;

2-Этилсульфанил-4-{6-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенол;

4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксибензойная кислота;

(2-Метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфоновая кислота;

(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-мочевина;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид;

3-Хлор-5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Фтор-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этоксис-5-{6-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота;

[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндол-2-он;

5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроиндолин-1-он;

[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-
 пиримидин-4-ил}-амин;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
 1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он;
 {6-[4-(1Н-Имидазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-
 метилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 [2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-
 4-ил]-амин;
 [2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-
 пиримидин-4-ил]-амин;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-
 пиримидин-4-ил]-амин;
 5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метил-
 2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
 2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
 1,3-дигидроиндол-2-он;
 [2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-6-ил)-
 пиримидин-4-ил]-амин;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-3-илфенил)-
 пиримидин-4-ил]-амин;
 5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метил-
 2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 [2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-тиазол-4-илфенил)-пиримидин-4-
 ил]-амин;
 [2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-фенил]-
 пиримидин-4-ил}-амин;
 (4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
 тиюфен-2-ил)-метанол;
 2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
 бензойная кислота;
 4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
 метилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфоновая кислота;

3-Этоксн-5-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

2-Изобутил-4-{6-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота;

(2-Этоксн-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

4-{6-[2-(7-Фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

(2-Этоксн-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол;

4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этокснбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокснбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота;

(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-мочевина;

(6-Изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензолсульфонамид;

4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклопропилбензойная кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклопропил-4-{6-[2-(4,7-дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклопропил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклопропил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

6-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;
 {6-[4-(3-Аминоизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
 3-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;
 3-Этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 2-Этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 5-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-изоксазол-3-ол;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-оксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изотиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;
 3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он;
 [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;
 4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;
 4-{6-[2-(4-Фтор-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;
 4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;
 4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

2-Амино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота;

2-Этил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновая кислота;

2,6-Дихлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

5-{6-[2-(6,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(7-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(2,5-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-Этил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

5-{6-[2-(6,7-Дихлор-5-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

2-Этоксн-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этокснбензойная кислота;

2-Этоксн-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-метилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

2-Этил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

2-Циклопропил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

{6-[4-(2-Амино-5-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

{6-[3-Фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилпиразол-1-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

{6-[4-(2-Амино-5-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;

5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-карбоновая кислота;

2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(3-метилбутил)-бензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

2-Изобутил-4-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксибензойная кислота;

[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

2-Хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Циклопропил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-(6-хиолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропиламинобензойная кислота;

2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфонамид;

2-Хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

{6-[4-(5-Амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этокси-6-метилбензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(3-метилбутил)-бензойная кислота;

4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилсульфанилбензойная кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-(6-хиноксалин-6-илпиримидин-4-ил)-амин;

2-Циклопропил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-(6-изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-амин;

1-(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота;

{6-[4-(5-Метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

6-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота;

6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота;

2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Циано-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-нитробензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

2-Этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этиламино-4-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-метилбензойная кислота;

2-Этоксиг-6-фтор-4- { 6-[2-(4-метокси-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил } -бензойная кислота;
 4- { 6-[2-(4,5-Дифтор-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 изобутилбензойная кислота;
 2-Хлор-4- { 6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -6-
 пропилбензойная кислота;
 2-Фтор-4- { 6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -6-
 пропилбензойная кислота;
 4- { 6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 изобутилбензойная кислота;
 4- { 6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 изопропилсульфанилбензойная кислота;
 2-Хлор-4- { 6-[2-(7-хлор-5-фтор-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
 ил } -6-пропилбензойная кислота;
 2-Изобутил-4- { 6-[2-(4-метокси-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
 ил } -бензойная кислота;
 4- { 6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 этил-6-фторбензойная кислота;
 2-Хлор-6-этоксиг-4- { 6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил } -бензойная кислота;
 2-Хлор-6-этоксиг-4- { 6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил } -бензойная кислота;
 2-Этоксиг-6-фтор-4- { 6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил } -бензойная кислота;
 2-Этоксиг-6-фтор-4- { 6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил } -бензойная кислота;
 2-Этил-6-фтор-4- { 6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-
 пиримидин-4-ил } -бензойная кислота;
 4- { 6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 пропоксигбензойная кислота;
 4- { 6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 пропоксигбензойная кислота;
 4- { 6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндог-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил } -2-
 пропилбензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(4-Циано-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутилсульфанилбензойная кислота;

2-Циклобутилсульфанил-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота;

3-Изобутил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пирролидин-1-илбензойная кислота;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изобутил-2,3-дигидроизоиндол-1-он;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пирролидин-1-илбензойная кислота;

2-Бутоксi-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Изобутоксi-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Хлор-6-этоксi-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота;

2-Изобутил-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Изобутил-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Изобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-пропилбензойная кислота;

2-Этокси-6-этил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота;

2-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота;

4-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота;

2-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота;

{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-3-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота;

[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилтиазол-4-ил)-фенил]-
пиримидин-4-ил}-амин;

4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-
трифторэтиламино)-бензойная кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-
[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-
ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-
ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилоксазол-4-ил)-
фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-
пиримидин-4-ил]-амин;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-
метил-2-трифторметилбензолсульфонамид;

5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
фенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота;

2-Дифторметокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Хлор-6-этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-
4-ил}-бензойная кислота;

2-Дифторметокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
трифторметоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
трифторметоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
трифторметоксибензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

2-Этоксi-6-этил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-пропилбензойная кислота;

2-Хлор-6-пропокси-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота;

2-Этоксi-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота;

2-Дифторметокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота;

2-Дифторметокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Этоксi-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота;

3-Этоксi-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-трифторметилпиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-оксазол-2-ил]-пропионовая кислота;

2-(4-Фторфенокси)-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(4-фторфенокси)-бензойная кислота;

{6-[3-Этоксид-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

{6-[3-Этоксид-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

{6-[3-Этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

{6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

3-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;

3-(4-{6-[2-(4,5,7-Трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

2-Хлор-6-изобутоксид-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксидбензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксидбензойная кислота;

[6-(1Н-Индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин;

3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил;

3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил;

3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил;

3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил;

[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-бензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтоксид)-бензойная кислота;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(3-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(6-изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-амин];

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(3-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-(6-изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-амин;

[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-(6-хинолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[6-(3Н-Бензотриазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

{6-[3-Метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-тиазол-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метоксипиримидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиримидин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилтиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(6-метоксипиразин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин;

6-(4-(6-((2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-N,N-диметилпиримидин-4-амин;

[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-тиазол-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин;

2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-метоксибензамид;

2,N-Диэтоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид;

N-Бензилокси-2-этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид;

2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтоксид)-бензамид;

2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-изопропоксибензамид;

2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтоксид)-бензамид;

6-{6-[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-он;

6-{6-[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензо[d]изоксазол-3-он;

4-{6-[2-(2,7-Дихлор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота;

4-{6-[2-(2,4-Дихлор-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота;

4-{6-[2-(4-Бром-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота;

2-[4-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-ил]-ацетамид;

2-[4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-ил]-ацетамид;

4-{6-[2-(5,6-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-((E)-2-фторвинилсульфанил)-бензойная кислота;

5-{6-[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(1H-тетразол-5-ил)-фенол;

Сложный этиловый эфир 3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[5-(1H-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин;

3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-пропиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-ол;

5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-3-ол; и

2-Этокси-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота.

30) В дополнение к наиболее предпочтительным соединениям, перечисленным в варианте осуществления 27), дополнительные наиболее предпочтительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-амид этансульфоновой кислоты;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(1H-имидазол-4-ил)-3-метоксифенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1H-индол-2-карбонитрил;

1-(2-{6-[3-Этокси-4-((5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

1-(2-{6-[4-(2,5-Диметил-1H-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

1-{2-[6-(3-Этил-4-гидроксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

1-(2-{6-[4-(1,5-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

1-(2-{6-[4-(1,2-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-((5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил)-пиримидин-4-иламино]-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-4-метокситиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

1-(2-{6-[4-(2-Циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифеноксид)-уксусная кислота;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-оксо-2,3-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-тиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилфеноксид)-уксусная кислота;

3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он;

2-Бутокси-6-хлор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил-1,1,2,2-д4)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота;

5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-тиофен-2-карбоновая кислота;

2-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-пропионовая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-3-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

N-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксаламовая кислота;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метоксифенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота;

1-(2-{6-[4-(2-Циклопропил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

5-{6-[2-(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота;

7-Фтор-1-{2-[6-(4-гидрокси-3-трифторметоксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

1-{2-[6-(3-Хлор-4-гидроксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

5-{6-[2-(4,6-Дихлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифеноксид)-уксусная кислота;

5-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

2-Бутоксид-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенол;

3-Этокси-5-{6-[2-(3-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
тиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-3-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фениламино)-уксусная кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-
пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

5-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
изопропокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-
2-карбоновая кислота;

3-(2-Этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он;

5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-
3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
этоксифеноксид)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-
этоксифениламино)-уксусная кислота;

1-{2-[6-(3-Этокси-4-гидроксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-
метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

Амид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-
ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
фтортиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-
фтортиофен-2-карбоновая кислота;

2-Бутокси-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-фторбензойная кислота;

2-Бутокси-6-хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота;

2-Хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксibenзойная кислота;

(4-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-5-этилсульфанилбензойная кислота;

7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1Н-индол-2-карбонитрил;

3-(3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-5-этоксифенокси)-пропионовая кислота;

3-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-пропионовая кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этокси-3-фторбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзолсульфонамид;

1-(2-{6-[3-Этокси-4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

3-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-пропионовая кислота;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксоуксусная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-5,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

5-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота;

(4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота;

4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

2-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-5-карбоновая кислота;

7-Фтор-1-{2-[6-(1H-индол-2-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

Сложный метиловый эфир 2-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1H-индол-5-карбоновой кислоты;

7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гидроксиэтокси)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-{2-[6-(1H-индол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1H-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-3-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

N-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-формамид;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

1-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-3-этилмочевина;

1-{2-[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

1-{2-[6-(3Н-Бензотриазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил;

1-{2-[6-(3-Этокс-4-формилфенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

Сложный метиловый эфир 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фторбензойной кислоты;

7-Фтор-1-{2-[6-(4-гидрокси-3-трифторметилфенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил;

3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-5-этоксибензойная кислота;

Сложный этиловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-3-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-пропионовая кислота;

3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота;

(Е)-3-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-акриловая кислота;

4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота;

3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота;

N-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонил)-метансульфонамид;

Этиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Диметиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Гидроксиэтил)-амид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Изопропиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-Метоксиэтил)-амид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(6-((2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этоксид-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамид;

Гидроксиамид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-метанол;

2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-изопропокситиазол-5-карбоновая кислота;

2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-метокситиазол-5-карбоновая кислота;

4-Этокси-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновая кислота;

2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-пропокситиазол-5-карбоновая кислота;

2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-изобутилтиазол-5-карбоновая кислота;

Сложный карбоксиметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный диметилкарбамоилметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный бутирилоксиметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный этоксикарбониллоксиметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный 2-диметиламиноэтиловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный фениловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

Сложный этиловый эфир (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-пропиновой кислоты;

{6-[4-Этоксис-5-(1Н-тетразол-5-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидин;

3-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он;

5-{6-[2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;

[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[5-(2Н-тетразол-5-ил)-4-трифторметилтиофен-2-ил]-пиримидин-4-ил}-амин;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-гидроксис-3-трифторметилтиофен-2-карбоксамидин;

3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксис-N-гидроксибензамид;

5-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-изоксазол-3-ол;

5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пиридин-2-илтиофен-2-карбоновая кислота;

[6-(4-Этиламинотиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[6-(4-Этиламинотиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин;

[6-(4-Этиламинотиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин;

N-Этил-N-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-3-ил)-формамид;

N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-формамид;

N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионамид;

N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-3-гидроксипропионамид;

(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-мочевина; и

5-{6-[2-(2-Циано-3,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота.

31) В дополнение к предпочтительным соединениям, перечисленным в варианте осуществления 28), дополнительные предпочтительные соединения в соответствии с вариантом осуществления 1) выбирают из следующих соединений:

1-(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метоксид-2-метилиндоид-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-этанол;

Сложный метиловый эфир (2-этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метоксид-2-метилиндоид-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-уксусной кислоты;

7-Фтор-4-метоксид-1-{2-[6-(2-трифторметилпиридин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индоид-2-карбонитрил;

3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндоид-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-5-метоксибензойная кислота;

7-Фтор-4-метоксид-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индоид-2-карбонитрил;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндоид-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-метоксиэтил)-бензамид;

7-Фтор-1-[2-(6-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илпиримидин-4-иламино)-этил]-4-метоксид-1Н-индоид-2-карбонитрил;

7-Фтор-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метоксид-1Н-индоид-2-карбонитрил;

1-{2-[6-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метоксид-1Н-индоид-2-карбонитрил;

1-{2-[6-(2-Азетидин-1-илпиридин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метоксид-1Н-индоид-2-карбонитрил;

4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндоид-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;

7-Фтор-4-метоксид-1-{2-[6-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индоид-2-карбонитрил;

7-Фтор-4-метоксид-1-{2-[6-(3-метоксид-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индоид-2-карбонитрил;

(4-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота;
 5-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота;
 (4-{6-[2-(2-Циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота;
 5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
 2-Бутоксид-4-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота;
 5-{6-[2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота;
 (2-Этоксид-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-уксусная кислота;
 5-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-триформметилтиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-триформметилтиофен-2-карбоновая кислота;
 5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота;
 [6-(3-Этоксид-4-оксазол-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин; и
 (2-Хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-31) и их фармацевтически приемлемые соли можно применять в качестве лекарственных средств, например, в форме фармацевтических композиций для энтерального (как в особенности перорального, например в форме таблетки или капсулы) или парентерального введения (включая местное нанесение или ингаляцию).

Изготовление фармацевтических композиций можно осуществлять способом, известным любому специалисту в данной области техники (см., например, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21-е изд. (2005), часть 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [опубликовано Lippincott Williams & Wilkins]) путем введения описанных соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в комбинации с другими терапевтически ценными веществами, в галеновую лекарственную форму вместе с пригодными, нетоксичными, инертными, терапевтически совместимыми твердыми или жидкими веществами-носителями и, при необходимости, обычными фармацевтическими вспомогательными веществами.

Настоящее изобретение также относится к способу предотвращения/профилактики или лечения заболевания или расстройства, упомянутых в настоящем документе, включающему введение субъекту фармацевтически активного количества соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-31).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения вводимое количество составляет между 1 и 2000 мг в сутки, в частности, между 5 и 1000 мг в сутки, более предпочтительно между 25 и 500 мг в сутки, в особенности между 50 и 200 мг в сутки.

В случаях, когда для описания области числовых значений применяют слово "между", то его следует понимать значащим то, что конечные точки указанного диапазона явно включены в такой диапазон. Например: если температурный диапазон описывается между 40 и 80°C, то это означает, что конечные точки 40 и 80°C включены в диапазон; или, если переменная определена как целое число между 1 и 4, это означает, что переменная представляет собой целое число 1, 2, 3 или 4.

Если не используют в отношении температур, то термин "приблизительно", находящийся перед числовым значением "X" в данном описании относится к интервалу, который распространяется от X минус 10% X до X плюс 10% X, и предпочтительно к интервалу, который распространяется от X минус 5% X до X плюс 5% X. В отдельном случае, касающемся температур, термин "приблизительно", находящийся перед температурой "Y" в данном описании относится к интервалу, который распространяется от темпе-

ратуры Y минус 10°C до Y плюс 10°C , и предпочтительно к интервалу, который распространяется от Y минус 5°C до Y плюс 5°C .

Во избежание каких-либо сомнений следует отметить, что, если соединения описываются как пригодные для предотвращения/профилактики или лечения определенных заболеваний, такие соединения также пригодны для применения для приготовления лекарственного средства для предотвращения/профилактики или лечения указанных заболеваний. Подобным образом, такие соединения также пригодны для способа предотвращения/профилактики или лечения таких заболеваний, включающего введение субъекту (млекопитающему, в особенности, человеку) нуждающемуся в этом, эффективного количества такого соединения.

Соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-31) являются полезными для предотвращения/профилактики или лечения расстройств, касающихся рецепторов EP2 и/или EP4.

Определенные соединения формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления 1)-31) демонстрируют свою биологическую активность в качестве антагонистов рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4 в биологическом окружении (т.е. в присутствии одного или нескольких ферментов, способных разрушать ковалентную связь, присоединенную к карбонильной группе, таких как амидаза, эстераза или любой пригодный их эквивалент, способный снимать пролекарственную группу с группы карбоновой кислоты).

Заболеваниями или расстройствами, касающимися EP2 и/или EP4 рецепторов, являются в особенности злокачественное новообразование (особенно меланома, включая метастатическую меланому; рак легких, включая немелкоклеточный рак легких; рак мочевого пузыря, включая рак самого мочевого пузыря, уротелиально-клеточную карциному; карциномы почек включая почечно-клеточную карциному, метастатическую почечно-клеточную карциному, метастатическую светлоклеточную карциному почек; злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, включая колоректальный рак, метастатический колоректальный рак, семейный аденоматозный полипоз (FAP), рак пищевода, рак желудка, рак желчного пузыря, холангиокарциному, гепатоцеллюлярную карциному, и рак поджелудочной железы, такой как аденокарцинома поджелудочной железы или дуктальная карцинома поджелудочной железы; рак эндометрия; рак яичников; рак шейки матки; нейробластома; рак предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы; опухоли головного мозга, включая метастазы в головной мозг, злокачественные глиомы, мультиформная глиобластома, медуллобластома, менингиомы; рак молочной железы включая трижды негативную карциному молочной железы; опухоли ротовой полости; опухоли носоглотки; торакальный рак; рак головы и шеи; лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, Т-клеточный лейкоз взрослых; карциномы; аденокарциномы; тиреоидная карцинома, включая папиллярную тиреоидную карциному; хориокарцинома; саркома Юинга; остеосаркома; рабдомиосаркома; саркома Капоши; лимфома, включая лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, лимфому MALT-типа; множественные миеломы; и опухоли, индуцированные вирусом; в особенности, меланома; рак легких; рак мочевого пузыря; карциномы почек; злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта; рак эндометрия; рак яичников; рак шейки матки и нейробластома); а также дальнейшие заболевания или расстройства, касающиеся EP2 и/или EP4 рецепторов, такие как:

- боль (особенно воспалительная боль и болезненная менструация);
- эндометриоз;
- аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек;
- острые ишемические синдромы у больных с атеросклерозом;
- пневмония; и
- нейродегенеративные заболевания, включая амиотрофический латеральный склероз, удар; болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и связанную с ВИЧ деменцию;

и, в дополнение к этому, EP2 и/или EP4 антагонисты можно применять для контроля женской фертильности.

Дальнейшими заболеваниями или расстройствами, касающимися EP2 и/или EP4 рецепторов, являются аутоиммунные нарушения, такие как в особенности рассеянный склероз, ревматоидный артрит, остеоартрит и остеопороз. Соединения формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-31), в частности, являются полезными в качестве терапевтических средств для предотвращения/профилактики или лечения злокачественного новообразования. Их можно применять в виде отдельных терапевтических средств или в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами и/или радиотерапией и/или таргетной терапией. Такое комбинированное лечение можно осуществлять одновременно, раздельно или в течение некоторого времени.

Таким образом, изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемое вещество-носитель и соединение формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-31); и одно или несколько цитотоксических химиотерапевтических средств. Таким образом, изобретение также относится к набору, содержащему фармацевтическую композицию, где указанная композиция содержит фармацевтически приемлемое вещество-носитель и соединение формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления 1)-31); и инструкции, как применять указанную фармацевтическую композицию для предотвращения/профилактики или лечения злокаче-

венного новообразования в комбинации с химиотерапией, и/или радиотерапией, и/или таргетной терапией.

Термины "радиотерапия" или "лучевая терапия" или "радиационная онкология" относятся к медицинскому применению ионизирующего излучения для предотвращения/профилактики (адъювантная терапия) и/или лечения злокачественного новообразования; включая наружную и внутреннюю радиотерапию.

Термин "таргетная терапия" относится к предотвращению/профилактики (адъювантная терапия) и/или лечению злокачественного новообразования одним или несколькими антинеопластическими средствами, таким как малые молекулы или антитела, которые действуют на конкретные типы злокачественных клеток или стромальных клеток. Некоторые типы таргетной терапии блокируют действие определенных ферментов, белков, или других молекул, вовлеченных в рост и распространение злокачественных клеток. Другие типы таргетной терапии помогают иммунной системе убивать злокачественные клетки (иммунотерапия); или ингибируют ангиогенез, рост и образование новых кровеносных сосудов в опухоли; или доставляют токсичные вещества непосредственно в злокачественные клетки и убивают их. Примером таргетной терапии, которая, в частности, является пригодной для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, является иммунотерапия, в особенности иммунотерапия, нацеленная на рецептор программируемой смерти клетки 1 (PD-1 рецептор) или его лиганд PD-L1 (Zelenay et al., 2015, Cell 162, 1-14; Yongkui Li и др., Oncoimmunology, 2016, 5(2):e1074374).

При применении в комбинации с соединениями формулы (I), термин "таргетная терапия" в особенности относится к средствам, таким как:

а) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) или блокирующие антитела (например, gefitinib, erlotinib, afatinib, icotinib, lapatinib, panitumumab, zalutuzumab, nimotuzumab, matuzumab и cetuximab);

б) ингибиторы RAS/RAF/MEK пути (например, vemurafenib, sorafenib, dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, trametinib (GSK1120212), cobimetinib (GDC-0973/XL518), binimetinib (MEK162, ARRY-162), selumetinib (AZD6244);

с) ингибиторы ароматазы (например, эксеместан, летрозол, анастрозол, ворозол, форместан, фадрозол);

д) ингибиторы ангиогенеза, в особенности ингибиторы VEGF сигнализации, такие как bevacizumab (авастин), ramucicamab, sorafenib или axitinib;

е) ингибиторы иммунных контрольных точек (например, anti-PD1 антитела, такие как pembrolizumab (ламбролизумаб, MK-3475), nivolumab, pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; слитные белки, таргетированные на PD-1, такие как AMP-224; малые молекулы - анти-PD1 средства, такие как, например, соединения, раскрытые в WO2015/033299, WO2015/044900 и WO2015/034820; anti-PD1L антитела, такие как BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, avelumab (MSB0010718C), durvalumab (MEDI4736); anti-PDL2 антитела, такие как AMP224; anti-CTLA-4 антитела, такие как ipilimumab, tremilumab; антилимфоцитактивирующий ген 3 (LAG-3) антитела, такие как BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; anti-T-клеточный иммуноглобулин муцин-3 (TIM-3) антитела, такие как MBG453; anti-CD137/4-1BB антитела, такие как BMS-663513/урелумаб, PF-05082566; anti-T-клеточный иммунорецептор с Ig и ITIM доменами (TIGIT) антитела, такие как RG6058 (анти-TIGIT, MTIG7192A);

ф) методы, включающие вакцинацию (например, вакцинация дендритными клетками, вакцинация пептидом или белком (например, gp100 пептидом или MAGE-A3 пептидом);

г) повторное введение полученных от больных или аллогенных (чужих) злокачественных клеток, генетически модифицированных для секреции иммуномодулирующих факторов, таких как вакцина на основе трансфицированных геном гранулоцитарного-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) опухолевых клеток (GVAX) или вакцина на основе трансфицированных геном лиганда fms-подобной тирозинкиназы-1 (Flt-3) опухолевых клеток (FVAX), или вакцина на основе GM-CSF опухолевых клеток, обогащенных Toll-подобным рецептором (TEGVAX);

h) адаптивная иммунотерапия на основе Т-клеток, включая сконструированные Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CAR) (например, CTL019);

i) терапия на основе цитокинов или иммуноцитокинов (например, альфа-интерферон, бета-интерферон, гамма-интерферон, интерлейкин 2, интерлейкин 15);

j) агонисты Toll-подобных рецепторов (TLR) (например, резиквимод, имиквимод, глюкопиранозил-липид А, CpG олигодезоксинуклеотиды);

k) аналоги талидомида (например, леналидомид, помалидомид);

l) ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксигеназы (TDO) (например, RG6078/NLG919/GDC-0919; индоксимод/1MT (1-метилтриптофан), INC024360/эпакадостат, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

m) активаторы Т-клеточных костимулирующих рецепторов (например, антитела anti-OX40/CO134 (надсемейство рецепторов факторов некроза опухоли, член 4, такие как RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), anti-OX40-лиганд/CD252; анти-глюкокортикоид-индуцированный

ген семейства TNFR (GITR) (такие как TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), анти-CD40 (супер-семейство рецепторов TNF, член 5) (такие как дацетузумаб (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); анти-CD40-лиганд антитела (такие как BG9588); анти-CD27 антитела, такие как варлилумаб); n) Молекулы, связывающие опухолеспецифический антиген, а также поверхностный маркер Т-клеток, как, например, биспецифические антитела (например, RG7802 таргетированное на SEA и CD3) или фрагменты антител, миметические белки - антитела, такие как разработанные белки с анкириновым повтором (DARPINS), привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE, например, AMG103, AMG330);

o) антитела или ингибиторы с низкой молекулярной массой, таргетированные на рецептор колоние-стимулирующего фактора-1 (CSF-1R) (например, эмактузумаб (RG7155), кабирализумаб (FPA-008), PLX3397);

p) агенты, таргетированные на контрольные точки иммунных клеток естественных клеток-киллеров, такие как антитела против иммуноглобулиноподобных рецепторов клеток-киллеров (KIR), например лирилумаб (IPH2102/BMS-986015);

q) агенты, таргетированные на аденозиновые рецепторы или эктонуклеазы CD39 и CD73, которые превращают АТФ в аденозин, такие как MEDI9447 (анти-CD73 антитело), PBF-509; CPI-444 (антагонист рецептора аденозина A2a).

При применении в комбинации с соединениями формулы (I), ингибиторы иммунных контрольных точек, такие как перечисленные в пункте d) и в особенности те, которые таргетированы на рецептор программируемой смерти клетки 1 (PD-1 рецептор) или его лиганд PD-L1, являются предпочтительными.

Термин "химиотерапия" относится к лечению злокачественного новообразования одним или несколькими цитотоксическими антинеопластическими средствами ("цитотоксическими химиотерапевтическими средствами"). Химиотерапию часто применяют в сочетании с другими видами лечения злокачественных новообразований, такими как лучевая терапия или хирургическое вмешательство. Термин в особенности относится к обычным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, действие которых вызывает гибель клеток, которые делятся слишком быстро, что является одним из главных свойств большинства раковых клеток. При химиотерапии можно применять один лекарственный препарат за прием (однокомпонентная химиотерапия) или несколько лекарственных препаратов сразу (комбинированная химиотерапия или полихимиотерапия). Химиотерапия с использованием лекарственных препаратов, которые обретают цитотоксическую активность только при воздействии света, называется фотохимиотерапией или фотодинамической терапией.

Термин "цитотоксическое химиотерапевтическое средство" или "химиотерапевтическое средство", как используется в настоящем документе, относится к активному антинеопластическому средству, индуцирующему апоптоз или некротическую гибель клеток. При применении в комбинации с соединениями формулы (I) термин в особенности относится к обычным цитотоксическим химиотерапевтическим средствам, таким как:

a) алкилирующие средства (например, мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, ифосфамид, стрептозоцин, кармустин, ломустин, мелфалан, дакарбазин, темозоломид, фотемустин, тиотепа или алтратамин; в особенности циклофосфамид, кармустин, мелфалан, дакарбазин или темозоломид);

b) лекарственные препараты на основе платины (в особенности цисплатин, карбоплатин или оксалиплатин);

c) антиметаболитные лекарственные препараты (например, 5-фторурацил, фолиевая кислота/лейковорин, капецитабин, 6-меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, цитарабин, флударабин или пеметрексед; в особенности, 5-фторурацил, фолиевая кислота/лейковорин, капецитабин, метотрексат, гемцитабин или пеметрексед);

d) противоопухолевые антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, эпирубин, идарубин, актиномицин-D, блеомицин, митомицин-C или митоксантрон; в особенности доксорубин);

e) ингибиторы митоза (например, паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон, винбластин, винкристин, винорелбин, виндезин или эстрамустин; в особенности паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон или винкристин); или

f) ингибиторы топоизомеразы (например, этопозид, тенипозид, топотекан, иринотекан, дифломотекан или эломотекан; в особенности этопозид или иринотекан).

При применении в комбинации с соединениями формулы (I) предпочтительными цитотоксическими химиотерапевтическими средствами являются вышеупомянутые алкилирующие средства (особенно фотемустин, циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, дакарбазин и их пролекарства, такие как, в особенности, темозоломид; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности темозоломид); ингибиторы митоза (особенно паклитаксел, доцетаксел, иксабепилон; или фармацевтически приемлемые соли этих соединений; в частности паклитаксел); лекарственные препараты на основе платины (особенно цисплатин, оксалиплатин и карбоплатин); а также этопозид и гемцитабин.

Химиотерапию можно осуществлять с лечебной целью или для продления жизни или смягчения симптомов.

Комбинированная химиотерапия означает применение лекарственных препаратов с другими вида-

ми лечения злокачественных новообразований, такими как лучевая терапия или хирургическое вмешательство.

Индукционная химиотерапия является терапией "первой линии" злокачественного новообразования химиотерапевтическим лекарственным препаратом. Этот тип химиотерапии применяют для лечебной цели.

Закрепляющую химиотерапию осуществляют после ремиссии с целью продлить общее время жизни без признаков заболевания и улучшить общую выживаемость. Лекарственный препарат, вводимый в данном случае, представляет собой тот же лекарственный препарат, с помощью которого была достигнута ремиссия.

Усиленная химиотерапия идентична закрепляющей химиотерапии, но применяют лекарственный препарат другой, чем применяли для индукционной химиотерапии.

Комбинированная химиотерапия включает лечение пациента несколькими различными лекарственными препаратами одновременно. Лекарственные препараты различаются по механизму действия и побочным эффектам. Самым большим преимуществом является минимизация шансов развития резистентности к какому-либо одному препарату. Также лекарственные препараты часто можно применять в более низких дозах, что снижает токсичность.

Неoadъювантную химиотерапию осуществляют до местного лечения, такого как хирургическое вмешательство, и она предназначена для уменьшения первичной опухоли. Ее также осуществляют для злокачественных новообразований с высоким риском микрометастатического заболевания.

Адъювантную химиотерапию осуществляют после местного лечения (радиотерапии или хирургического вмешательства). Ее можно применять при наличии малого числа доказательств наличия рака, но и присутствия риска рецидива. Она также полезна для индуцирования гибели любых раковых клеток, которые распространились в другие части тела. Эти микрометастазы можно лечить адъювантной химиотерапией и можно уменьшить частоту рецидивов, вызванных этими рассредоточенными клетками.

Поддерживающая химиотерапия представляет собой повторное лечение низкими дозами для продления ремиссии.

Спасательную химиотерапию или паллиативную химиотерапию осуществляют без лечебной цели, а просто, чтобы уменьшить опухолевую нагрузку и увеличить продолжительность жизни. Для этих режимов в целом ожидается лучший профиль токсичности.

Термин "одновременно", когда он относится к виду введения, означает в настоящем документе то, что указанный вид введения заключается во введении двух или большего числа активных компонентов и/или осуществления методов лечения приблизительно в одно и то же время; где следует понимать, что одновременное введение приведет к воздействию на субъекта двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в одно и то же время. Когда введение осуществляется одновременно, указанные два или большее число активных компонентов можно вводить в комбинации фиксированных доз, или в эквивалентной комбинации нефиксированных доз (например, с использованием двух или большего числа различных фармацевтических композиций, подлежащих введению одним и тем же путем введения приблизительно в одно и то же время), или с помощью комбинации нефиксированных доз с использованием двух или большего числа различных путей введения; где указанное введение приводит к практически одновременному воздействию на субъекта двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения. Например, при применении в комбинации с химиотерапией и/или пригодной таргетной терапией, EP2/EP4 антагонисты настоящего изобретения предполагается применять "одновременно".

Термин "комбинация фиксированных доз", когда он относится к виду введения, означает в настоящем документе, что указанный вид введения заключается во введении одной единственной фармацевтической композиции, содержащей два или большее число активных компонента.

Термин "раздельно", когда он относится к виду введения, означает в настоящем документе, что указанный вид введения заключается во введении двух или большего числа активных компонентов и/или осуществления методов лечения в разные моменты времени; где следует понимать, что отдельное введение приведет к фазе лечения (например, по меньшей мере 1 ч, особенно по меньшей мере 6 ч, в особенности по меньшей мере 12 ч), где субъект подвергается воздействию двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в одно и то же время; но отдельное введение может также привести к фазе лечения, где в течение определенного периода времени (например, по меньшей мере 12 ч, в особенности по меньшей мере одного дня) субъект подвергается воздействию только одного из двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения. Раздельное введение, в особенности, относится к ситуациям, где по меньшей мере один из активных компонентов и/или методов лечения вводят/осуществляют с периодичностью, которая существенно отличается от ежедневного (такого как один раз или два раза в день) введения/осуществления (например, где один активный компонент и/или метод лечения вводят/осуществляют, например, один раз или два раза в день, а другой вводят/осуществляют, например, раз в два дня, или один раз в неделю или с еще большими промежутками). Например, при применении в комбинации с радиотерапией, EP2/EP4 антагонисты настоящего изобретения предполагается применять "раздельно".

Под введением "в течение некоторого времени" в настоящем документе подразумевается последующее введение/осуществление двух или большего числа активных компонентов и/или методов лечения в разное время. Термин, в частности, относится к методу введения/осуществления, в соответствии с которым все введение/осуществление одного из активных компонентов и/или методов лечения завершают до начала введения/осуществления другого/других. Таким образом, можно вводить/осуществлять один из активных компонентов и/или методов лечения в течение нескольких месяцев перед введением/осуществлением другого/других активных компонент(ов) и/или метод(ов) лечения.

Введение "в течение некоторого времени" также охватывает ситуации, где соединение формулы (I) будет применяться для лечения, которое начинается после прекращения первоначального химиотерапевтического (например, индукционной химиотерапии) и/или радиотерапевтического лечения и/или таргетной терапии, где необязательно указанное лечение будет осуществляться в комбинации с дополнительным/продолжающимся химиотерапевтическим и/или радиотерапевтическим лечением и/или таргетной терапией (например, в комбинации с закрепляющей химиотерапией, усиленной химиотерапией, адъювантной химиотерапией, или поддерживающей химиотерапией; или их радиотерапевтическими эквивалентами), где такое дополнительное/продолжающееся химиотерапевтическое и/или радиотерапевтическое лечение и/или такая таргетная терапия будут осуществляться одновременно, раздельно или в течение некоторого времени в смысле "осуществления не с той же самой периодичностью".

Соединения формулы (I), как определено в вариантах осуществления 1)-31), также являются полезными в способе модулирования иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формулы (I), где указанное эффективное количество реактивирует иммунную систему в опухоли указанного субъекта; где в особенности указанное эффективное количество:

противодействует поляризации опухоль-ассоциированных макрофагов в пользу опухоль-промотирующих M2 макрофагов; и/или

понижающе регулирует активацию, экспансию и/или эффекторную функцию иммуносупрессивных клеток, которые накапливаются в опухоли (в особенности регуляторных Т-клеток (Tregs) и/или супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC)); и/или

повышающе регулирует IFN- γ и/или TNF- α и/или IL-12 и/или IL-2 экспрессию в иммунных клетках, таких как естественные клетки-киллеры, Т-клетки, дендритные клетки и макрофаги (что приводит к индукции апоптоза опухолевых клеток и/или сдерживанию онкогенеза); и/или

непосредственно или косвенно противодействует подавленной активации, IL-2 отзываемости и экспансии цитотоксических Т-клеток (тем самым уменьшая местную иммуносупрессию).

Соединения формулы (I), как определено в вариантах осуществления 1)-31), также являются полезными в способе уменьшения скорости роста опухоли и/или уменьшения размера опухоли у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формулы (I), где указанное эффективное количество понижающе регулирует ангиогенез опухоли (в особенности путем уменьшения подвижности клеток эндотелия и/или выживаемости, и/или путем уменьшения экспрессии VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)); и/или где указанное эффективное количество снижает выживаемость опухолевых клеток и/или индуцирует апоптоз опухолевых клеток (в особенности путем ингибирования PI3K/AKT и MAPK сигнализации). Соединения формулы (I), как определено в вариантах осуществления 1)-31), также являются полезными в способе модуляции иммунного ответа у субъекта, имеющего опухоль, включающем введение эффективного количества соединения формулы (I), где указанное эффективное количество реактивирует иммунную систему в опухоли указанного субъекта; где указанное эффективное количество активирует цитотоксичность и выработку цитокинов естественными клетками-киллерами и/или цитотоксическими Т-клетками.

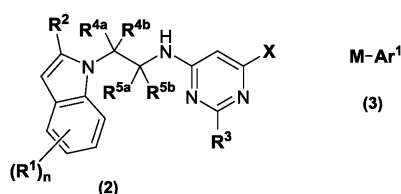
Кроме того, любые предпочтения и (под)варианты осуществления, указанные для соединений формулы (I) (либо для самих соединений, их солей, композиций, содержащих соединения или их соли, либо для применений соединений или их солей и т.д.), применяются с учетом соответствующих изменений к соединениям формулы (II) и формулы (III).

Получение соединений формулы (I).

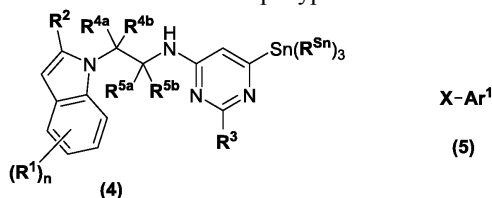
Соединения формулы (I) можно получить с помощью хорошо известных литературных методов, с помощью методов, приведенных ниже, с помощью методов, приведенных в экспериментальном разделе ниже, или с помощью аналогичных методов. Оптимальные условия реакций могут варьироваться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителей, но такие условия может определить специалист в данной области с помощью рутинных методик оптимизации. В некоторых случаях порядок проведения нижеследующих реакционных схем и/или реакционных стадий можно варьировать для того, чтобы содействовать протеканию реакции или избежать нежелательных продуктов реакции. В общей последовательности реакций, изложенной ниже, родовые группы R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и Ar^1 являются такими, как определено для формулы (I). Другие сокращения, используемые в настоящем документе, четко определены, или являются такими, как определено в экспериментальном разделе. В некоторых случаях родовые группы R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} и Ar^1 могут быть несовместимыми с совокупностью других групп, проиллюстрированной на схемах ниже, и поэтому будут требовать использования защит-

ных групп (PG). Применение защитных групп хорошо известно в данной области техники (см., например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Для целей настоящего обсуждения будет предполагаться, что такие защитные группы при необходимости находятся на своих местах. В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями с получением нового конечного продукта. Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции кросс-сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Полученные соединения также можно превратить в соли, в особенности фармацевтически приемлемые соли, с помощью способа, известного per se.

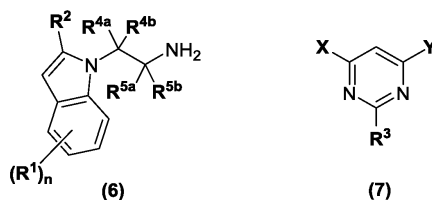
Соединения формулы (1) настоящего изобретения можно получить в соответствии с общей последовательностью реакций, изложенной ниже. Обычно, соединения формулы (1) можно получить по реакции соединения структуры (2), где X означает хлор, бром или йод, с соединением структуры (3), где M представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, в типичных условиях реакции перекрестного сочетания Сузуки, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 или CsF, и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ или $Pd(OAc)_2$, в растворителе, подобном этанолу, ТГФ, воде или их смесям, типично при повышенных температурах. Альтернативно, когда M представляет собой галогенид цинка, можно осуществить реакцию перекрестного сочетания Негиши, используя катализатор, такой как $Pd(PPh_3)_4$, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, при КТ или при повышенных температурах. Реакцию перекрестного сочетания Стилла также можно провести, когда M представляет собой оловосодержащий остаток, типично триметилолово или трибутилолово, используя катализатор, такой как $Pd(PPh_3)_4$, в растворителе, подобном ТГФ, диоксану или ДМФА, при КТ или повышенных температурах.



Альтернативно, соединения формулы (1) можно получить путем сочетания по Стилли соединения структуры (4), где R^{Sn} типично означает метил или н-бутил, с соединением структуры (5), где X означает йод, бром или хлор, в присутствии катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, в растворителе, подобном ТГФ, диоксану или ДМФА, при КТ или повышенных температурах.



Соединения формулы (2) могут быть образованы по реакции нуклеофильного ароматического замещения соединения структуры (6), где X представляет собой Cl, Br или I, и Y представляет собой Cl, Br, I или F, с соединением структуры (7), в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA или K_2CO_3 , в растворителе, таком как изoproпанол, бутанол, ДМФА или ТГФ, при КТ или при повышенных температурах.

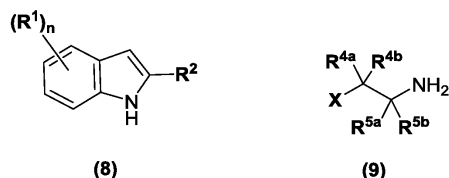


Соединения формулы (3) можно получить из коммерческих источников или синтезировать методами, описанными в литературе, или методами, известными специалисту в данной области техники. Производное бороновой кислоты может быть образовано по реакции борилирования Мияура, путем перекрестного сочетания бис-(пинаколато)дибора с арилгалогенидами или трифлатами, в присутствии основания, такого как ацетат калия, и катализатора, такого как $PdCl_2(dppf)$. Альтернативно, производное бороновой кислоты может быть образовано путем выполнения последовательности литиирования/борилирования, типично при низких температурах, используя бутиллитий или диизопропиламин лития в качестве основания, и триизопропилборат или сложный пинаколовый эфир изопропоксибороновой кислоты, в растворителе, таком как диэтиловый эфир или ТГФ. Соединения формулы (4) могут быть образованы по реакции соединения формулы (2) со станнановым производным, таким как гексаметило-

лово или гексабутилолово, в присутствии катализатора, такого как $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, в ряде случаев с лигандом, таким как трифениларсин, в растворителе, таком как диоксан, типично при повышенных температурах.

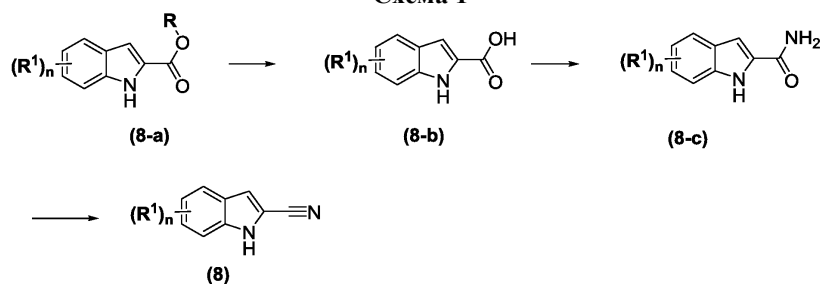
Соединения формулы (5) можно получить из коммерческих источников или синтезировать методами, описанными в литературе, или методами, известными специалисту в данной области техники.

Соединения формулы (6) можно получить по реакции индола формулы (8) с соединением структуры (9), где X означает хлор или бром, с основанием, подобным гидроксиду натрия, в присутствии агента фазового переноса, подобного гидросульфату тетрабутиламмония, в растворителе, подобном толуолу, при КТ или при повышенных температурах.



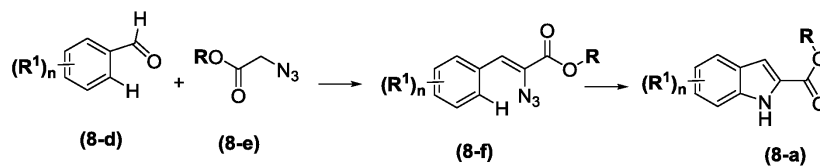
Альтернативно, аминогруппу в соединениях формулы (9) можно защитить, например, трет-бутилоксикарбонильной группой или в виде фталимида. X в таком случае может быть уходящей группой, такой как хлор, бром, йод, мезилатная, тозилатная или трифлатная группа. Реакцию с индолом формулы (8) можно проводить в присутствии основания, такого как NaH, в растворителе, таком как ДМФА, при низких температурах или при КТ, или при повышенных температурах. Последующее снятие защиты с аминогруппы с получением соединений формулы (6) можно провести с помощью кислоты, такой как 4н. HCl в диоксане или ТФУ в растворителе, подобном ДХМ, в случае трет-бутилоксикарбонильной защитной группы, и с гидразином в растворителе, подобном метанолу или этанолу, в случае фталимидной защитной группы. Индольные соединения формулы (8) можно получить из коммерческих источников, или синтезировать методами, описанными в литературе, или методами, известными специалисту в данной области техники. Когда R^2 означает нитрильную группу, можно использовать следующую последовательность (схема 1). Нитрильный фрагмент может быть образован путем дегидратации соответствующего первичного амида (8-с), с использованием, например, хлорангидрида циануровой кислоты в растворителе, таком как ДМФА, при низких температурах или при КТ, или при повышенных температурах. Первичный амид формулы (8-с) может быть образован по реакции соответствующей карбоновой кислоты формулы (8-б) с реагентом, таким как тионилхлорид или оксалилхлорид, в растворителе, таком как ДХМ, в ряде случаев с каталитическим количеством ДМФА, при низких температурах, или при КТ, или при повышенных температурах, с последующей реакцией промежуточного хлорангидрида кислоты с 25% водн. раствором гидроксида аммония, предпочтительно при низкой температуре. Карбоновая кислота формулы (8-б) может быть образована путем гидролиза сложного эфира формулы (8-а), где R означает алкильную группу, такую как метил или этил, основанием, таким как NaOH, или KOH, или LiOH, в растворителе, подобном MeOH, EtOH, ТГФ или воде, или их смеси, при низкой температуре или при КТ или при повышенных температурах.

Схема 1



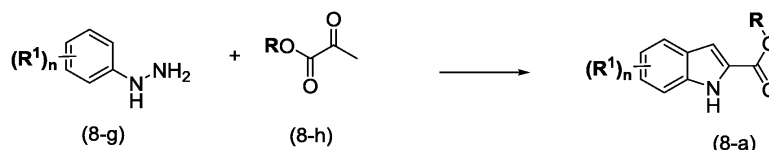
Соединения формулы (8-а) можно приобрести у коммерческих поставщиков, или синтезировать в соответствии с известными литературными методиками. Например, соединения формулы (8-а) можно синтезировать, используя синтез индолов по Хеметсбергеру-Книттелю, как изложено на схеме 2. Бензальдегидные производные формулы (8-d) подвергают реакции с алкилазидацетатом (8-e), где R типично означает метил или этил, в растворителе, таком как MeOH или EtOH, в присутствии основания, такого как метилат натрия или этилат натрия, при низких температурах или при КТ. Это дает производное формулы (8-f), которое можно превратить в соединение формулы (8-а) при нагревании при повышенных температурах, в растворителе, таком как ксилол.

Схема 2



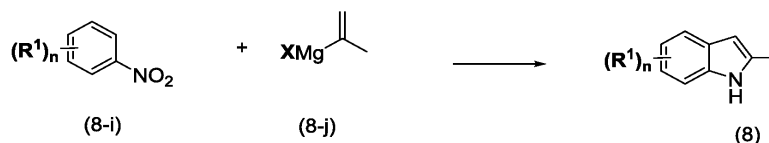
Соединения формулы (8-a) также можно синтезировать, используя синтез индолов по Фишеру, как изложено на схеме 3. Гидразиновое соединение формулы (8-g) можно подвергнуть реакции с пируватным производным формулы (8-h), где R типично означает метил или этил, в растворителе, подобном MeOH, EtOH, воде или их смеси, обычно в присутствии кислоты, такой как ледяная уксусная кислота, хлористоводородная кислота или серная кислота, при КТ или повышенных температурах. Промежуточный гидразон можно выделить или далее превратить непосредственно в индол формулы (8-a) в присутствии кислоты, такой как полифосфорная кислота, хлористоводородная кислота, дихлорид цинка, пара-толуолсульфоновая кислота или ТФУ, в растворителе, подобном толуолу, этанолу или этиленгликолю, или в массе, типично при повышенных температурах.

Схема 3



Соединения формулы (8), где R² означает метильную группу, можно синтезировать, используя синтез индолов по Бартоли (схема 4), где нитробензол формулы (8-i) подвергают реакции с галогенидом изопропенилмагния формулы (8-j), где X означает бром или хлор, в растворителе, подобном ТГФ, типично в диапазоне от низких температур до КТ.

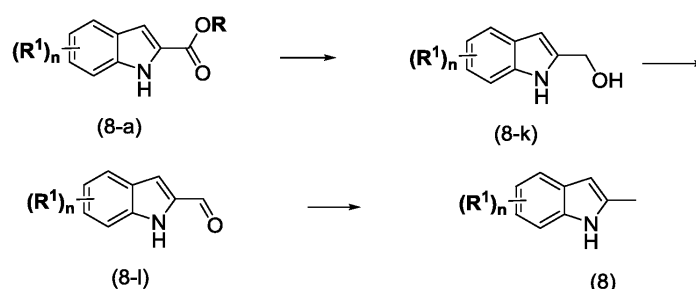
Схема 4



Альтернативно, соединения формулы (8) могут быть образованы с помощью синтеза индолов по Фишеру, где гидразин формулы (VIII-g) можно подвергнуть реакции с ацетоном с образованием соответствующего гидразонного промежуточного соединения, которое можно превратить в индол формулы (8) в присутствии кислоты, такой как полифосфорная кислота, хлористоводородная кислота, дихлорид цинка, пара-толуолсульфоновая кислота или ТФУ, в растворителе, подобном толуолу, EtOH или этиленгликолю, или в массе, типично при повышенных температурах.

Альтернативно, соединения формулы (8), где R² означает метильную группу, можно получить из соединений формулы (8-a), как изложено на схеме 5. Сложноэфирные производные формулы (8-a) можно восстановить до их соответствующих спиртовых производных формулы (8-k), используя восстановитель, такой как LiAlH₄, в растворителе, подобном ТГФ, при низкой температуре, температуре окружающей среды или повышенной температуре. Спиртовые производные формулы (8-k) можно окислить до их соответствующих альдегидных производных формулы (8-l), используя окислитель, такой как диоксид марганца, в растворителе, подобном ДХМ, при КТ или повышенных температурах. Альдегиды формулы (8-l) можно восстановить до соединений формулы (8), используя, например, модификацию Хуанга-Минлона восстановления Вольфа-Кижнера, с использованием гидразина и KOH, в диэтиленгликоле, при повышенных температурах.

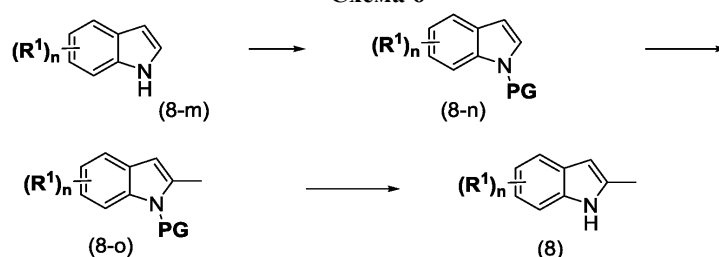
Схема 5



Альтернативно, соединения формулы (8), где R² означает метильную группу, можно получить из соединений формулы (8-m), которые можно приобрести у коммерческих поставщиков, или синтезировать методами, описанными в литературе или методами, известными специалисту в данной области техники (схема 6). Азот в соединениях формулы (8-m) можно защитить защитной группой PG, такой как

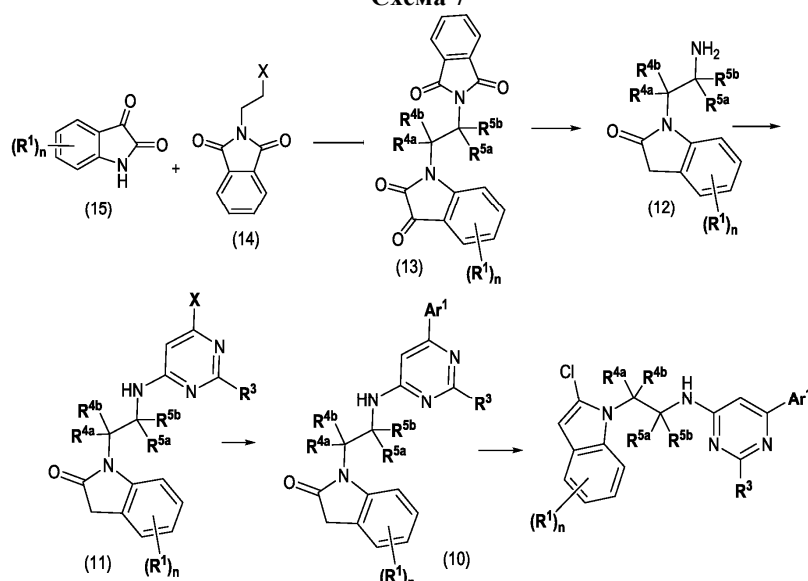
тозильная группа или бензолсульфонильная группа, по реакции с тозилхлоридом или бензолсульфонилхлоридом, в присутствии основания, такого как NaH, в растворителе, таком как ДМФА, при низкой температуре, температуре окружающей среды или повышенной температуре. Соединения формулы (8-n) затем можно подвергнуть реакции с основанием, таким как бутиллитий, в растворителе, таком как ТГФ, предпочтительно при низких температурах, и затем с метилирующим реагентом, таким как йодметан, при низкой температуре или при КТ, с получением соединения формулы (8-o). Защитную группу PG затем можно удалить с получением соединения формулы (8). Когда PG означает бензолсульфонильную или тозильную группу, реакцию снятия защиты можно проводить в присутствии основания, такого как NaOH, в растворителе, таком как MeOH, типично при повышенных температурах, или с реагентом, таким как фторид тетрабутиламмония, в растворителе, подобном ТГФ, при повышенных температурах.

Схема 6

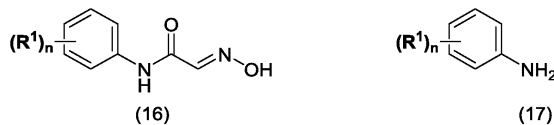


В некоторых случаях соединения формулы (8) можно дополнительно модифицировать, например, путем манипулирования с заместителями, с получением новых соединений формулы (8). Эти манипуляции могут включать, без ограничения перечисленными, восстановление, окисление, алкилирование, ацилирование, гидролиз и катализируемые переходным металлом реакции кросс-сочетания, которые широко известны специалистам в данной области техники. Соединения формулы (1), где R^2 означает хлор, можно синтезировать путем хлорирования соответствующих оксоиндолов формулы (10) (схема 7), в присутствии хлорирующего реагента, такого как фосфороксихлорид, предпочтительно при повышенных температурах. В свою очередь, соединения формулы (10) можно синтезировать по реакции перекрестного сочетания по Сузуки соединения формулы (11) с производным арилбороновой кислоты формулы (3), где М представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 или CsF, и катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ или $Pd(OAc)_2$, в растворителе, подобном EtOH, ТГФ, воде или их смесям, типично при повышенных температурах. Соединения формулы (11) можно синтезировать по реакции нуклеофильного ароматического замещения соединения структуры (6), где X представляет собой Cl, Br или I, и Y представляет собой Cl, Br, I или F, с соединением структуры (12), в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA или K_2CO_3 , в растворителе, таком как изопропанол, бутанол, ДМФА или ТГФ, при КТ или при повышенных температурах. Соединения формулы (12) могут быть образованы путем восстановления соединений формулы (13) реагентом, подобным гидразину, в растворителе, подобном этанолу, типично при повышенных температурах. Соединения формулы (13) можно синтезировать по реакции соединений формулы (14), где X означает уходящую группу, такую как бром или хлор, с соединением формулы (15), в присутствии основания, такого как NaH, в растворителе, таком как ДМФА, при низких температурах, или при КТ, или при повышенных температурах.

Схема 7

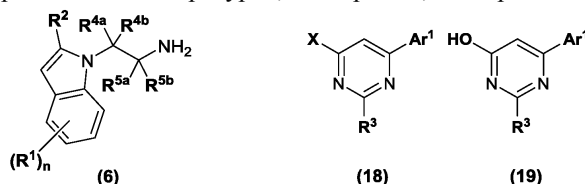


Соединения формулы (15) можно синтезировать по реакции соединений формулы (16) с сильной кислотой, такой как, например, концентрированная серная кислота, предпочтительно при повышенных температурах.

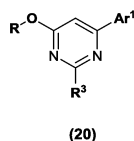


Соединения формулы (16) можно синтезировать по реакции анилинов формулы (17) с кислотой, такой как концентрированная хлористоводородная кислота, в растворителе, таком как вода, вместе с хлоральгидратом, сульфатом натрия и гидроксиламином, предпочтительно при повышенных температурах.

Соединения формулы (I) альтернативно можно получить путем проведения реакционных стадий и/или реакционных схем, описанных ранее, в другом порядке. Например, соединения формулы (I) могут быть образованы по реакции соединений формулы (6) с соединениями формулы (18), в присутствии основания, такого как TEA, DIPEA или K_2CO_3 , в растворителе, таком как EtOH, изопропанол, бутанол или ДМФА, предпочтительно при повышенных температурах. Альтернативно, соединения формулы (I) можно синтезировать по реакции соединений формулы (6) с соединениями формулы (19), в присутствии агента сочетания, такого как гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трис-(диметиламино)фосфония (ВОР), гексафторфосфат (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония (РyВОР) или гексахлорциклотрифосфазен, в присутствии основания, такого как DBU, DIPEA или TEA в растворителе, таком как ТГФ, MeCN или ДМФА, при низких температурах, или при КТ, или при повышенных температурах.



Соединения формулы (18) можно синтезировать путем сочетания соединений формулы (7), где X и Y представляют собой хлор, бром или йод, с соединениями формулы (3), где M представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, в типичных условиях реакции перекрестного сочетания Сузуки, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 или CsF, и катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в растворителе, подобном этанолу, ТГФ, воде или их смесям, типично при повышенных температурах. Альтернативно, когда M представляет собой галогенид цинка, можно осуществить реакцию перекрестного сочетания Негиши, используя катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, при КТ или при повышенных температурах. Реакцию перекрестного сочетания Стилла также можно провести, когда M представляет собой оловосодержащий остаток, типично триметилолово или трибутилолово, используя катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в растворителе, подобном ТГФ, диоксану или ДМФА, при КТ или повышенных температурах. Соединения формулы (19) можно синтезировать путем сочетания соединений формулы (7), где X представляет собой хлор, бром или йод, и Y представляет собой гидроксил, с соединениями формулы (3), где M представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, в типичных условиях реакции перекрестного сочетания Сузуки, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 или CsF, и катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в растворителе, подобном этанолу, ТГФ, воде или их смесям, типично при повышенных температурах. Альтернативно, когда M представляет собой галогенид цинка, можно осуществить реакцию перекрестного сочетания Негиши, используя катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, при КТ или при повышенных температурах. Реакцию перекрестного сочетания Стилла также можно провести, когда M представляет собой оловосодержащий остаток, типично триметилолово или трибутилолово, используя катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в растворителе, подобном ТГФ, диоксану или ДМФА, при КТ или повышенных температурах. Альтернативно, соединения формулы (19) могут быть образованы путем расщепления алкокси группы соединений формулы (20), где R означает алкильную группу, такую как метил, этил или бензил, в кислотных условиях, таких как HCl, в растворителе, таком как диоксан, при КТ или при повышенных температурах.

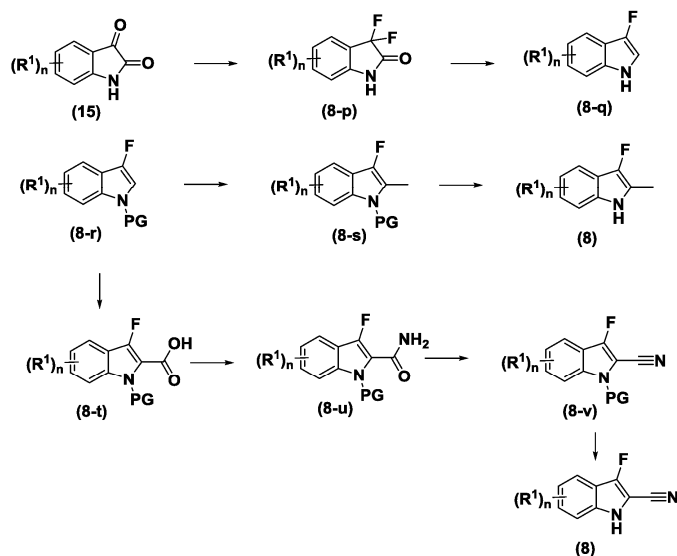


Соединения формулы (20) можно синтезировать путем сочетания соединений формулы (7), где X представляет собой хлор, бром или йод, и Y представляет собой алкоксигруппу, типично метокси или этокси, с соединением формулы (3), где M представляет собой бороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты, в типичных условиях реакции перекрестного сочетания Сузуки, в присутствии основания, такого как K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 или CsF, и катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ или $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в растворителе, подобном этанолу, ТГФ, воде или их смесям, типично при повышенных температурах. Альтернативно, когда М представляет собой галогенид цинка, можно осуществить реакцию перекрестного сочетания Негиши, используя катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в растворителе, таком как ТГФ или ДМФА, при КТ или при повышенных температурах. Реакцию перекрестного сочетания Стилла также можно провести, когда М представляет собой оловосодержащий остаток, типично триметилолово или трибутилолово, используя катализатор, такой как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в растворителе, подобном ТГФ, диоксану или ДМФА, при КТ или повышенных температурах.

Соединения формулы (8), где R^1 означает атом фтора в положении 3 и R^2 означает метил, можно синтезировать, используя последовательность, описанную на схеме 8. Соединение формулы (15) можно фторировать фторирующим реагентом, таким как трифторид диэтиламиносеры (DAST), в растворителе, таком как ДХМ, при низкой температуре или при КТ. Полученные в результате соединения (8-р) можно восстановить восстановителем, таким как боран, в растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре или КТ, с получением соединений формулы (8-к). Азот в соединениях формулы (8-к) можно защитить защитной группой PG, такой как тозилльная группа или бензолсульфонильная группа, по реакции с тозилхлоридом или бензолсульфонилхлоридом, в присутствии основания, такого как NaH, в растворителе, таком как ДМФА, при низкой температуре, температуре окружающей среды или повышенной температуре. Соединения формулы (8-к) затем можно подвергнуть реакции с основанием, таким как бутиллитий, в растворителе, таком как ТГФ, предпочтительно при низких температурах, и затем с метилирующим реагентом, таким как йодметан, при низкой температуре или при КТ, с получением соединений формулы (8-л). Защитную группу PG затем можно удалить с получением соединений формулы (8). Когда PG означает бензолсульфонильную или тозилльную группу, реакцию снятия защиты можно проводить в присутствии основания, такого как NaOH, в растворителе, таком как MeOH, типично при повышенных температурах, или с реагентом, таким как фторид тетрабутиламмония, в растворителе, подобном ТГФ, при повышенных температурах. Альтернативно, соединения формулы (8-к) затем можно подвергнуть реакции с основанием, таким как бутиллитий, в растворителе, таком как ТГФ, предпочтительно при низких температурах, и затем с источником карбоновой кислоты, таким как диоксид углерода, при низкой температуре или при КТ, с получением соединений формулы (8-м). Первичные амиды формулы (8-м) могут быть образованы по реакции (8-к) с реагентом, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид или карбонилдиимидазол (CDI), в растворителе, таком как ДХМ, в ряде случаев с каталитическим количеством ДМФА, при низких температурах, или при КТ, или при повышенных температурах, с последующей реакцией промежуточного хлорангидрида кислоты с 25% водн. раствором гидроксида аммония, предпочтительно при низкой температуре. Нитрильный фрагмент в (8-н) может быть образован путем дегидратации соответствующего первичного амидного фрагмента в (8-м), с использованием, например, хлорангидрида циануровой кислоты в растворителе, таком как ДМФА, при низких температурах или при КТ, или при повышенных температурах. Защитную группу PG затем можно удалить с получением соединений формулы (8). Когда PG означает бензолсульфонильную или тозилльную группу, реакцию снятия защиты можно проводить в присутствии основания, такого как NaOH, в растворителе, таком как MeOH, типично при повышенных температурах, или с реагентом, таким как фторид тетрабутиламмония, в растворителе, подобном ТГФ, при повышенных температурах.

Схема 8



Следующие примеры приведены для иллюстрации изобретения. Эти примеры являются исключительно иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Экспериментальный раздел

I. Химия.

Все температуры указаны в °C. Коммерчески доступные исходные вещества использовали в том виде, как они были получены, без дополнительной очистки. Если не указано иное, все реакции проводили в высушенной в сушильном шкафу стеклянной посуде в атмосфере азота. Соединения очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле или с помощью препаративной ВЭЖХ. Соединения, описанные в изобретении, характеризовали данными, полученными при выполнении ЖХ-МС (время удержания t_R приведено в мин; молекулярная масса, полученная из масс-спектра, приведена в г/моль), используя условия, перечисленные ниже. В случаях, когда соединения настоящего изобретения обнаруживаются в виде смеси конформационных изомеров, что особенно заметно в их ЖХ-МС спектрах, приведено время удержания наиболее распространенного конформера. В некоторых случаях соединения выделяют после очистки в форме соответствующей соли аммония (*1) или соответствующей соли муравьиной кислоты (*2); такие соединения соответствующим образом отмечены.

Оборудование для аналитической ЖХ-МС:

ВЭЖХ насос: бинарный градиентный насос, Agilent G4220A или эквивалентный;

автодозатор: Gilson LH215 (с инжектором Gilson 845z) или эквивалентный;

колоночное отделение: Dionex TCC-3000RS или эквивалентное;

дегазатор: Dionex SRD-3200 или эквивалентный;

подпиточный насос: Dionex HPG-3200SD или эквивалентный;

ДМД детектор: Agilent G4212A или эквивалентный;

МС детектор: одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQPlus или эквивалентный;

ИДСР: Sedere SEDEX 90 или эквивалентный.

ЖХ-МС с кислотными условиями:

Метод А: колонка: Zorbax SB-aq (3.5 мкм, 4.6×50 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод В: колонка: Waters XBridge C18 (2.5 мкм, 4.6×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.04% ТФУ [элюент В]. Градиент: 95% В → 5% В за 1.5 мин (поток: 4.5 мл/мин). Детектирование: УФ/Видим. + МС.

Метод С: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, МС: Waters SQ Detector, ДМД: Acquity UPLC PDA Detector, ИДСР: Acquity UPLC ELSD. Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм от Waters, термостатированная в Acquity UPLC Column Manager при 60°C. Элюенты: H₂O + 0.05% ТФУ; В2: MeCN + 0.045% ТФУ. Метод: Градиент: 2% В 98% В за 2.0 мин. Поток: 1.2 мл/мин. Детектирование: УФ 214 нм и ИДСР, и МС, t_R приведено в минутах.

ЖХ-МС с основными условиями:

Метод D: колонка: Ascentis 2.1×50 мм, 5 мкм, элюенты: А: H₂O + 0.05% NH₄OH, В: MeCN, метод: от 5%В до 95%В за 1.1 мин, поток 1.8 мл/мин, детектирование УФ: 214 нм.

Метод E: колонка: Waters BEH C18, 3.0×50 мм, 2.5 мкм, элюенты: А: вода/NH₃ [с(NH₃) = 13 ммоль/л], В: MeCN, метод: от 5%В до 95%В за 1.2 мин, поток 1.6 мл/мин, детектирование УФ: 214 нм.

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

Оборудование для препаративной ВЭЖХ:

ВЭЖХ насос Gilson 333/334, оснащенный Gilson LH215, дегазатор Dionex SRD-3200, подпиточный насос Dionex ISO-3100A, ДМД детектор Dionex DAD-3000, МС детектор - одноквадрупольный масс-анализатор, Thermo Finnigan MSQ Plus, разделитель потока MRA100-000, ИДСР - Polymer Laboratories PL-ELS 1000.

Препаративная ВЭЖХ с основными условиями.

Колонка: Waters XBridge (10 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% NH₄OH (25% водн) [элюент В]; градиент см. табл. 1 (поток: 75 мл/мин), исходное процентное содержание элюента А (х) определяют в зависимости от полярности соединения, подвергаемого очистке. Детектирование: УФ/Видим. + МС

Таблица 1

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Элюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Элюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Препаративная ВЭЖХ с кислотными условиями:

Колонка: Waters Atlantis T3 (10 мкм, 75×30 мм). Условия: MeCN [элюент А]; вода + 0.5% HCO₂H [элюент В]; градиент см. табл. 2 (поток: 75 мл/мин), исходное процентное содержание элюента А (х) определяют в зависимости от полярности соединения, подвергаемого очистке. Детектирование: УФ/Видим.

+ МС.

Таблица 2

t (мин)	0	0.01	4.0	6.0	6.2	6.6
Элюент А (%)	х	х	95	95	х	х
Элюент В (%)	100-х	100-х	5	5	100-х	100-х

Сокращения (применяемые выше или ниже):

водн.	водный
атм	атмосфера
дн.	дни
ДХМ	дихлорметан
DIPEA	диизопропилэтиламин, основание Хюнига
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Et	этил
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
прим.	пример
ФХ	флэш-хроматография на силикагеле
ч	час(-ы)
hept	гептан(-ы)
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ВВ	условия высокого вакуума
ⁱ Bu	изобутил
ⁱ Pr	изопропил
ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
лит.	литература
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мл	миллилитр
мин	минута(-ы)
МВ	микроволновый(-ая)
ⁿ Pr	<i>n</i> -пропил
OAc	ацетат
Pd ₂ dba ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·ДХМ	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]
дихлорпалладия(II) с дихлорметаном	

Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
преп.	препаративный(-ая)
рац	рацемический(-ая)
РС	реакционная смесь
КТ	комнатная температура
с	секунда(-ы)
насыщ.	насыщенный (если не указано иное: насыщ. водн.)
tBu	<i>трет</i> -бутил = третичный бутил
TEA	триэтиламин
ТФУ	трифторуксусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
тозил	<i>n</i> -толуолсульфонил
t _R	время удержания
трифлат	трифторметансульфонат

А. Получение предшественников и промежуточных соединений.

А.1. Синтез пиримидингалогенидных производных формулы (III).

А.1.1. 6-Хлор-N-(2-(2-метил-1H-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

К раствору 4,6-дихлорпиримидина (3.00 г, 20.1 ммоль) в 2-пропаноле (50 мл) при КТ добавляют 2-(2-метил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин (3.68 г, 21.1 ммоль) и TEA (3.08 мл, 22.2 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч, затем дают охладиться до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между насыщ. водн. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Слои разделяют и водный слой еще один раз экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая целевой продукт в виде желтого порошка (5.45 г, 94%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.87 мин; [M+H]⁺ = 287.13.

А.1.1.1. 2-(2-Метил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин.

К раствору 2-метилиндола (10.04 г, 75 ммоль) в толуоле (200 мл) добавляют гидрохлорид 2-хлорэтиламина (17.4 г, 150 ммоль), свежееизмельченный в порошок NaOH (21.00 г, 525 ммоль) и гидро-сульфат тетрабутиламмония (2.037 г, 6 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают до температуры дефлегмации и перемешивают в течение 17 ч. Затем ее охлаждают до КТ, и фильтруют через фильтровальную бумагу. Остаток растирают два раза с толуолом и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью ФХ, используя градиент ДХМ/MeOH, от 100:0 до 95:5. После концентрирования содержащих продукт фракций указанное в заголовке соединение (13.2 г, 99%) получают в виде желтой смолы.

ЖХ-МС А: t_R = 0.54 мин; [M+H]⁺ = 175.31.

По аналогии с Примером А.1.1. получают следующие галогенпиримидины.

А.1.2. 6-Хлор-N-(2-(4-хлор-2-метил-1H-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4-хлор-2-метил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: t_R = 0.92 мин; [M+H]⁺ = 320.99.

А.1.2.1. 2-(4-Хлор-2-метил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4-хлор-2-метил-1H-индол.

ЖХ-МС А: t_R = 0.61 мин; [M+H]⁺ = 209.12.

А.1.3. 6-Хлор-N-(2-(2,4-диметил-1H-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(2,4-диметил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: t_R = 0.90 мин; [M+H]⁺ = 301.09.

А.1.3.1. 2-(2,4-Диметил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 2,4-диметил-1H-индол.

ЖХ-МС А: t_R = 0.58 мин; [M+H]⁺ = 189.25.

А.1.4. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-2,4-диметил-1H-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше,

[illegible]

используя 6-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 205.19$.

А.1.20. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-2-метил-1Н-индол-4-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 1-(2-аминоэтил)-7-фтор-2-метил-1Н-индол-4-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 330.07$.

А.1.20.1. 1-(2-Аминоэтил)-7-фтор-2-метил-1Н-индол-4-карбонитрил Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-фтор-2-метил-1Н-индол-4-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 218.13$.

А.1.21. 6-Хлор-N-(2-(4,5,7-трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4,5,7-трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 340.99$.

А.1.21.1. 2-(4,5,7-Трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4,5,7-трифтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 229.13$.

А.1.22. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 354.28$.

А.1.22.1. 2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-5-фтор-2,4-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 241.14$.

А.1.23. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 335.02$.

А.1.23.1. 2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 223.13$.

А.1.24. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 350.97$.

А.1.24.1. 2-(7-Хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 239.11$.

А.1.25. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 335.04$.

А.1.25.1. 2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 223.10$.

А.1.26. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-5-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-5-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 335.00$.

А.1.26.1. 2-(7-Фтор-5-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-фтор-5-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 223.11$.

А.1.27. 6-Хлор-N-(2-(5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 335.09$.

А.1.27.1. 2-(5-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 222.99$.

А.1.28. 6-Хлор-N-(2-(4-фтор-7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4-фтор-7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 335.13$.

А.1.28.1. 2-(4-Фтор-7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4-фтор-7-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 223.08$.

А.1.29. 6-Хлор-N-(2-(4-метокси-2,7-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4-метокси-2,7-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 331.1$.

А.1.29.1. 2-(4-Метокси-2,7-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4-метокси-2,7-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 219.17$.

А.1.30. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 321.17$.

А.1.30.1. 2-(7-Хлор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 209.24$.

А.1.31. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 305.11$.

А.1.31.1. 2-(7-Фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 193.27$.

А.1.32. 6-Хлор-N-(2-(2,5-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(2,5-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 301.18$.

А.1.32.1. 2-(2,5-Диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 2,5-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 189.32$.

А.1.33. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-2-метил-1Н-индол-7-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 1-(2-аминоэтил)-2-метил-1Н-индол-7-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 312.10$.

А.1.33.1. 1-(2-Аминоэтил)-2-метил-1Н-индол-7-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 2-метил-1Н-индол-7-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 200.19$.

А.1.34. 6-Хлор-N-(2-(4-этил-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4-этил-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 315.11$.

А.1.34.1. 2-(4-Этил-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4-этил-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 203.24$.

А.1.35. 6-Хлор-N-(2-(2,4,7-триметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше,

используя 2-(2,4,7-триметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 315.00$.

А.1.35.1. 2-(2,4,7-Триметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 2,4,7-триметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 203.21$.

А.1.36. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-4-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-4-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 338.84$.

А.1.36.1. 2-(7-Хлор-4-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-4-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 227.06$.

А.1.37. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дихлор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5,7-дихлор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 356.89$.

А.1.37.1. 2-(5,7-Дихлор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5,7-дихлор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ = 243.01$.

А.1.38. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 338.87$.

А.1.38.1. 2-(7-Хлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 227.04$.

А.1.39. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 317.28$.

А.1.39.1. 2-(7-Метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 205.18$.

А.1.40. 6-Хлор-N-(2-(7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 317.28$.

А.1.40.1. 2-(7-Метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 205.18$.

А.1.41. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2,2,2-трифторацетат 2-(2-циано-1Н-индол-1-ил)этан-1-аминия.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 298.05$.

А.1.41.1. 2,2,2-Трифторацетат 2-(2-циано-1Н-индол-1-ил)этан-1-аминия.

Раствор трет-бутил (2-(2-циано-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (2.08 г, 6.56 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывают ТФУ (20 мл) и РС перемешивают в течение 1 ч при КТ. Растворители удаляют в вакууме. Остаток растирают три раза в Et_2O , получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого порошка (1.56 г, 81%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 186.25$.

А.1.41.2. трет-Бутил (2-(2-циано-1Н-индол-1-ил)этил).

NaH (0.27 г, 6.75 ммоль) добавляют порциями к раствору 1Н-индол-2-карбонитрила (0.80 г, 5.63 ммоль) в ДМФА (25 мл) и РС перемешивают при КТ в течение 15 мин. По каплям добавляют раствор N-Вос-2-бромэтиламина (1.30 г, 5.63 ммоль) в ДМФА (10 мл), и РС нагревают до $85^\circ C$ и перемешивают при этой температуре в течение 17 ч, затем охлаждают до КТ и распределяют между Et_2O и H_2O . Водный слой повторно экстрагируют с помощью Et_2O (×3). Объединенные органические слои сушат над

MgSO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 186.27$.

А.1.42. 6-Хлор-N-(2-(5,6,7-трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5,6,7-трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 341.00$.

А.1.42.1. 2-(5,6,7-Трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5,6,7-трифтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.60$ мин; $[M+H]^+ = 229.14$.

А.1.42.2. 5,6,7-Трифтор-2-метил-1Н-индол (реакция Бартоли).

Раствор бромида изопропенилмагния (0.5 М в ТГФ, 225 мл, 112 ммоль) охлаждают до -50°C. По каплям добавляют раствор 2,3,4-трифторнитробензола (6.28 г, 35.5 ммоль) в ТГФ (50 мл) в течение 30 мин. После добавления реакционную смесь перемешивают при -50°C в течение 1 ч. К РС по каплям добавляют 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония при -40°C, после чего смеси дают нагреться до КТ. Смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют с помощью Et₂O, затем сушат над MgSO₄ и концентрируют. Сырое вещество очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/EtOAc от 1:0 до 95:5, получая указанное в заголовке соединение в виде желтой жидкости (2.26 г, 34%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.43. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 357.03$.

А.1.43.1. 2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 245.10$.

А.1.43.2. 7-Хлор-4,5-дифтор-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 2-хлор-4,5-дифторнитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.1.44. 6-Хлор-N-(2-(4,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 372.97$.

А.1.44.1. 2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 261.07$.

А.1.44.2. 4,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1,4-дихлор-2-фтор-5-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.1.45. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 337.12$.

А.1.45.1. 2-(6,7-Дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 225.23$.

А.1.45.2. 6,7-Дифтор-2,4-диметил-1Н-индол.

К раствору 4-бром-6,7-дифтор-2-метил-1Н-индола (1.36 г, 5.53 ммоль) и бис-(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (169 мг, 0.332 ммоль) в ТГФ (12 мл) по каплям добавляют хлорид метилцинка (2.0М раствор в ТГФ, 5.3 мл, 16.6 ммоль). Смесь нагревают при 80°C в микроволновой печи в течение 30 мин. Ее затем распределяют между HCl 2н. (25 мл) и ДХМ. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ. Органический слой сушат над MgSO₄, концентрируют и очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/EtOAc от 100:0 до 97:3. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (0.573 г, 57%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 182.32$.

А.1.45.3. 4-Бром-6,7-дифтор-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.46. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 353.08$.

А.1.46.1. 2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 241.19$.

А.1.46.2. 6,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

К раствору 4-бром-6,7-дифтор-2-метил-1Н-индола (1.69 г, 5.09 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляют метилат натрия (5.4 М в MeOH, 9.45 мл, 50.9 ммоль) и йодид меди(I) (1.938 г, 10.2 ммоль). РС нагревают при 120°C в течение 30 мин в микроволновой печи. Ее затем фильтруют через целит и промывают ДХМ. Фильтрат промывают водой, водную фазу два раза экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/EtOAc от 100:0 до 93:7. Это дает указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (0.52 г, 48%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 241.19$.

А.1.46.3. 4-Бром-6,7-дифтор-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

А.1.47. 6-Хлор-N-(2-(5-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 368.91$.

А.1.47.1. 2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 257.06$.

А.1.47.2. 5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1-хлор-5-фтор-2-метокси-4-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 214.08$.

А.1.48. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 352.95$.

А.1.48.1. 2-(5,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 241.11$.

А.1.48.2. 5,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1,5-дифтор-2-метокси-4-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 198.44$.

А.1.49. 6-Хлор-N-(2-(5-хлор-7-метил-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5-хлор-7-метил-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 366.87$.

А.1.49.1. 2-(5-Хлор-7-метил-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5-хлор-7-метил-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 253.09$.

А.1.49.2. 5-Хлор-7-метил-6Н-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 5-хлор-6-нитробензо[с1][1,3]диоксол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 210.26$.

А.1.50. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше,

используя 2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 369.08$.

А.1.50.1. 2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 257.15$.

А.1.50.2. 7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1-хлор-5-фтор-4-метокси-2-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 214.22$.

А.1.51. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 373.02$.

А.1.51.1. 2-(7-Фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+MeCN]^+ = 302.24$.

А.1.51.2. 7-Фтор-2-метил-4-(трифторметил)-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметил)бензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 218.17$.

А.1.52. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 388.79$.

А.1.52.1. 2-(7-Фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+MeCN]^+ = 317.90$.

А.1.52.2. 7-Фтор-2-метил-4-(трифторметокси)-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1-фтор-2-нитро-4-(трифторметокси)бензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+MeCN]^+ = 274.26$.

А.1.53. 6-Хлор-N-(2-(6,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 373.07$.

А.1.53.1. 2-(6,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6,7-дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.65$ мин; $[M+MeCN]^+ = 261.08$.

А.1.53.2. 6,7-Дихлор-5-фтор-2-метил-1Н-индол.

Ацетон (7.95 мл, 107 ммоль) добавляют к раствору 2,3-дихлор-4-фторанилина (1.93 г, 10.7 ммоль) в ДМСО (20 мл). Добавляют ацетат палладия(II) (0.481 г, 2.14 ммоль) и ацетат меди(II) (5.84 г, 32.2 ммоль) и смесь нагревают при 85°C в течение 17 ч. Смесь концентрируют, фильтруют через набивку силикагеля и промывают ДХМ. Фильтрат промывают 2н. HCl и соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/EtOAc от 100:0 до 95:5, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0.52 г, 23%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 218.07$.

А.1.54. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 351.08$.

А.1.54.1. 2-(6-Хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6-хлор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 239.16$.

А.1.55. 6-Хлор-N-(2-(4-этил-7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4-этил-7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 332.93$.

А.1.55.1. 2-(4-Этил-7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4-этил-7-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ = 221.06$.

А.1.55.2. 4-Этил-7-фтор-2-метил-1Н-индол.

$Pd(dppf)Cl_2 \cdot ДХМ$ (39 мг, 0.047 ммоль) добавляют к дегазированному раствору 4-бром-7-фтор-2-метил-1Н-индола (0.432 г, 1.89 ммоль), триэтилборана (1 М в ТГФ, 2.27 мл, 2.27 ммоль) и Cs_2CO_3 (1.85 г, 5.68 ммоль) в ТГФ (15 мл). После перемешивания в течение 24 ч при нагревании с обратным холодильником в атмосфере аргона, РС охлаждают до КТ и фильтруют через фильтр Ватмана GF/A. Фильтрат концентрируют в вакууме и остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/ $EtOAc$ от 100:0 до 95:5. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (0.21 г, 62%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 178.24$.

А.1.56. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)-2-метилпиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (см. А.1.4) и 4,6-дихлор-2-метилпиримидин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 333.11$.

А.1.57. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-2-метилпиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (см. А.1.23) и 4,6-дихлор-2-метилпиримидин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 349.12$.

А.1.58. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-2-метилпиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (см. А.1.25) и 4,6-дихлор-2-метилпиримидин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 349.13$.

А.1.59. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-хлор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 334.95$.

А.1.59.1. 2-(6-Хлор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6-хлор-2,4-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 223.18$.

А.1.59.2. 6-Хлор-2,4-диметил-1Н-индол.

К раствору 5-хлор-2-йод-3-метиланилина (325 мг, 1.21 ммоль), $PEPPSI-IPr$ (50.5 мг, 0.0729 ммоль) и трет-бутилата натрия (193 мг, 1.94 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляют 2-бромпропен (0.136 мл, 1.52 ммоль). Смесь нагревают при 175°C в течение 15 мин в микроволновой печи, затем при 215°C в течение 20 мин. РС концентрируют при пониженном давлении, и очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/ДХМ от 1:0 до 3:1. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (71 мг, 33%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 180.29$.

А.1.60. 6-Хлор-N-(2-(5,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(5,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 336.96$.

А.1.60.1. 2-(5,7-Дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 5,7-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.62$ мин; $[M+H]^+ = 226.20$.

А.1.60.2. 5,7-Дифтор-2,4-диметил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 2,4-дифтор-5-нитротолуол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; без ионизации.

А.1.61. 6-Хлор-N-(2-(4,6,7-трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4,6,7-трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 341.10$.

А.1.61.1. 2-(4,6,7-Трифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4,6,7-трифтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 229.07$.

А.1.61.2. 4,6,7-Трифтор-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с реакцией Бартоли, описанной выше для получения А.1.42.2, используя 1,2,5-трифтор-3-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.62. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (см. А.1.23) и 4,6-дихлор-2-трифторметилпиримидин.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 403.07$.

А.1.63. 6-Хлор-N-(2-(6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (см. А.1.4) и 4,6-дихлор-2-трифторметилпиримидин.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 386.87$.

А.1.64. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 1-(2-аминоэтил)-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 346.09$.

А.1.64.1. 1-(2-Аминоэтил)-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Раствор трет-бутил (2-(2-циано-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (330 мг, 0.99 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывают ТФУ (0.77 мл, 9.9 ммоль) при КТ. РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде соли - трифторацетата (0.235 г, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин; $[M+H]^+ = 234.19$.

А.1.64.2. трет-Бутил(2-(2-циано-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат

Раствор 6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила (1.12 г, 5.59 ммоль) в ДМФА (25 мл) при 0°C обрабатывают NaN (60% в масле, 269 мг, 6.72 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 15 мин, затем по каплям добавляют раствор N-Вос-2-бромэтиламина (1.36 г, 5.87 ммоль) в ДМФА (10 мл) и РС нагревают при 85°C в течение 16 ч. Смеси дают охладиться до КТ, гасят водой и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/EtOAc от 100:0 до 70:30, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (330 мг, 18%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 334.15$.

А.1.64.3. 6-Фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

К раствору 6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамида (2.65 г, 12.7 ммоль) в ДМФА (40 мл) при 0°C по каплям добавляют раствор хлорангидрида циануровой кислоты (3.59 г, 19.1 ммоль) в ДМФА (10 мл). РС перемешивают в течение 1.5 ч, достигая при этом КТ, затем ее обрабатывают водой (50 мл), и перемешивают в течение 30 мин. Ее разбавляют водой и экстрагируют с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывают насыщ. Na₂CO₃, соляным раствором и сушат над MgSO₄. Растворитель удаляют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (2.32 г, 96%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 189.13$.

А.1.64.4. 6-Фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксаимид.

6-Фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (2.79 г, 13.3 ммоль) растворяют в ДХМ (60 мл) под N₂. Добавляют ДМФА (1 каплю) и тионилхлорид (3.5 мл, 48 ммоль) при КТ и полученную в результате РС нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, затем охлаждают до КТ, затем до 0°C. По каплям добавляют 25% раствор аммиака (20 мл) и РС перемешивают в течение 20 мин. Растворители упаривают при пониженном давлении. Твердый остаток промывают водой и сушат в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (2.65 г, 95%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 207.11$.

А.1.65. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 1-(2-аминоэтил)-6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 330.15$.

А.1.65.1. 1-(2-Аминоэтил)-6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

Раствор трет-бутил (2-(2-циано-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (1.75 г, 5.51 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывают ТФУ (4.27 мл, 55.1 ммоль) при КТ. РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде соли - трифторацетата (1.2 г, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 218.24$.

А.1.65.2. трет-Бутил(2-(2-циано-6-фтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом трет-бутил (2-(2-циано-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (см. А.1.64.2), используя 6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 318.15$.

А.1.65.3. 6-Фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом 6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила (см. А.1.64.3), используя 6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид.

ЖХ-МС D: $t_R = 1.00$ мин; $[M-H]^+ = 172.96$.

А.1.65.4. 6-Фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом 6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамида (см. А.1.64.4), используя 6-фтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС D: $t_R = 0.77$ мин; $[M-H]^+ = 191.14$.

А.1.66. 6-Хлор-N-(2-(4,6-дифтор-2,5-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4,6-дифтор-2,5-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 336.99$.

А.1.66.1. 2-(4,6-Дифтор-2,5-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4,6-дифтор-2,5-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ = 225.32$.

А.1.66.2. 4,6-Дифтор-2,5-диметил-1Н-индол.

Раствор 4,6-дифтор-2,5-диметил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (9.50 г, 23.7 ммоль) в MeOH (80 мл) обрабатывают 32% NaOH (7 мл, 237 ммоль). РС нагревают с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Сырой остаток распределяют между водой и EtOAc, водный слой повторно экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/толуол, от 1:0 до 3:2, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (4.29 г, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 182.23$.

А.1.66.3. 4,6-Дифтор-2,5-диметил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол.

Диизопропиламин (5.82 мл, 41.2 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (125 мл) при КТ под аргоном. Раствор охлаждают до 0°C и по каплям добавляют н-бутиллитий (2.5 М раствор в гексанах, 17.2 мл, 42.9 ммоль). Раствор перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем охлаждают до -78°C. 4,6-Дифтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол (10.6 г, 34.3 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (80 мл) и этот раствор добавляют по каплям при -78°C в свежеприготовленный раствор LDA в течение 30-минутного периода времени. Смеси затем дают нагреться до 0°C в течение 30 мин. Раствор снова охлаждают до -78°C и по каплям добавляют йодметан (4.32 мл, 68.7 ммоль) и смеси дают медленно достичь КТ в течение ночи. Смесь выливают на лед и обрабатывают насыщенным раствором NH_4Cl . ТГФ удаляют при пониженном давлении, остаток экстрагируют с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/ДХМ, от 1:0 до 17:3, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (9.50 г, 80%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 322.65$.

А.1.66.4. 4,6-Дифтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол.

NaN (1.55 г, 38.8 ммоль) добавляют порциями к раствору 4,6-дифториндола (5.00 г, 31 ммоль) в сухом ТГФ (120 мл) при 0°C и смесь перемешивают в течение 15 мин при этой температуре. Затем по каплям добавляют бензолсульфонилхлорид (4.81 мл, 37.2 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи при КТ. Для нейтрализации остаточного NaN и $PhSO_2Cl$ добавляют несколько мл ледяной воды, затем смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют в EtOAc и промывают 1н. $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. В заключение сырой продукт фильтруют через набивку силикагеля, используя ДХМ в качестве растворителя, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (9.08 г, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; без ионизации

А.1.67. 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 353.05$.

А.1.67.1. 2-(7-Хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 7-хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 241.13$.

A.1.67.2. 7-Хлор-6-фтор-2,4-диметил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.42.2, описанным выше, используя 2-хлор-1-фтор-5-метил-3-нитробензол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 198.24$.

A.1.67.3. 2-Хлор-1-фтор-5-метил-3-нитробензол.

Cs_2CO_3 (487 мг, 1.48 ммоль) и K_2CO_3 (409 мг, 2.96 ммоль) добавляют к дегазированному раствору 5-бром-2-хлор-1-фтор-3-нитробензола (380 мг, 1.48 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при КТ в атмосфере N_2 . Затем добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (171 мг, 0.15 ммоль) и триметилбороксин (0.21 мл, 1.48 ммоль). Полученную в результате оранжевую гетерогенную смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 7 ч. РС охлаждают до КТ и концентрируют. Остаток разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ (2×30 мл). Объединенные экстракты промывают соляным раствором (50 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/ДХМ, от 90/10 до 0/100. Это дает указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (187 мг, 63%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; без ионизации.

A.1.67.4. 5-Бром-2-хлор-1-фтор-3-нитробензол.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-нитрофенола (500 мг, 2.06 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) при -30/40°C по каплям добавляют оксалилхлорид (0.35 мл, 4.11 ммоль, 2 экв). Полученную в результате белую гетерогенную смесь затем перемешивают в течение 15 мин при -40°C и нагревают до 80°C в течение 4 ч 30 мин. РС охлаждают до КТ. Последовательно добавляют лед и воду (20 мл) и смесь перемешивают дополнительно в течение 20 мин. Желтый осадок собирают путем фильтрования и сушат в ВВ, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (418 мг, 79%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

A.1.68. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Раствор трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (7.98 г, 17.9 ммоль) в HCl (4н. в диоксане, 75 мл) перемешивают при КТ в течение 17 ч. РС концентрируют при пониженном давлении и остаток распределяют между ДХМ и водный насыщ. раствором Na_2CO_3 . Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (6.3 г, количественный).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 346.08$.

A.1.68.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

К раствору трет-бутил (2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (9.00 г, 27 ммоль) в диоксане (220 мл) при КТ добавляют порциями NaN (60% в масле, 4.86 г, 121 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 10 мин, затем порциями добавляют 4,6-дихлорпиримидин (9.25 г, 62.1 ммоль) и смесь нагревают и перемешивают при 95°C в течение ночи. При охлаждении на ледяной бане, смесь осторожно гасят путем добавления по каплям воды (50 мл). Органический растворитель удаляют в вакууме, затем водный остаток экстрагируют один раз с помощью ДХМ, затем два раза с помощью EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ, элюируя смесями Hept/EtOAc, от 19:1 до 9:1, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (7.98 г, 66%).

ЖХ-МС А: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 446.05$.

A.1.68.2. трет-Бутил(2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом трет-бутил (2-(2-циано-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (см. А.1.64.2), используя 7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 334.14$.

A.1.68.3. 7-Фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом 6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила (см. А.1.64.3), используя 7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид.

ЖХ-МС DA: $t_R = 0.81$ мин; без ионизации.

A.1.68.4. 7-Фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом 6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид (см. А.1.64.4), используя 7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС D: $t_R = 0.63$ мин; $[M+MeCN]^+ = 250.21$.

A.1.69. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 328.08$.

A.1.69.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (см. А.1.68.1), используя трет-бутил (2-(2-циано-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 428.08$.

А.1.69.2. трет-Бутил(2-(2-циано-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом трет-бутил (2-(2-циано-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамата (см. А.1.64.2), используя 4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 316.08$.

А.1.70. 6-Хлор-N-(2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 369.07$.

А.1.70.1. 2-(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 257.19$.

А.1.70.2. 6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбальдегид (355 мг, 1.56 ммоль) растворяют в DEG (16 мл). Затем добавляют гидроксид калия (438 мг, 7.8 ммоль) и моногидрат гидразина (0.247 мл, 7.8 ммоль) и РС нагревают при 120°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до КТ, разбавляют водой, экстрагируют с помощью EtOAc (×3) и органический слой промывают соляным раствором и сушат над MgSO₄. Растворители удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 90:10), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (233 мг, 70%).

ЖХ-МС Е: $t_R = 1.06$ мин; $[M-H]^+ = 212.07$.

А.1.70.3. 6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбальдегид.

(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-ил)метанол (406 мг, 1.77 ммоль) растворяют в ДХМ (10 мл) и порциями добавляют оксид марганца (IV) (1367 мг, 14.1 ммоль). Смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Ее затем фильтруют через набивку целита и очень хорошо промывают горячим AcOEt (60°C). Фильтрат упаривают, остаток сушат в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (355 мг, 88%).

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.97$ мин; $[M-H]^+ = 226.02$.

А.1.70.4. (6-Хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-ил)метанол.

Метил 6-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилат (211 мг, 0.82 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (4 мл) и охлаждают до -20°C, затем по каплям добавляют алюмогидрид лития (раствор 2 М в ТГФ, 0.82 мл, 1.64 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи, позволяя температуре медленно подняться до КТ. Смесь охлаждают при 0°C и осторожно гасят 66.4 мкл воды, 132.8 мкл 10% NaOH и затем 199.2 мкл воды. Смесь фильтруют через набивку целита, промывают ДХМ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.86$ мин; $[M-H]^+ = 228.08$.

А.1.70.5. Метил 6-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилат.

К раствору сухого метанола (10 мл) и метилата натрия (30% раствор в метаноле, 5.4 М, 4.48 мл, 20.1 ммоль) при -20°C по каплям добавляют раствор 4-хлор-5-фтор-2-метоксибензальдегида (1013 мг, 5.03 ммоль) и метил 2-азидоацетата (2.02 мл, 20.1 ммоль) в сухом метаноле (5 мл). Смесь перемешивают при -20°C в течение 3 ч, затем при 0°C в течение 2 ч и при КТ в течение ночи. Реакционный растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между ксилолами (20 мл) и водой. Водную фазу повторно один раз экстрагируют ксилолами. Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄ и фильтруют. Фильтрат нагревают с обратным холодильником в течение ночи (170°C), охлаждают до комнатной температуры и помещают на ледяную баню для содействия осаждению продукта. Продукт отфильтровывают, и сушат в высоком вакууме (белое твердое вещество, 636 мг, 49%).

ЖХ-МС Е: $t_R = 1.05$ мин; $[M-H]^+ = 256.04$.

А.1.71. 6-Хлор-N-(2-(4,6-дихлор-7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(4,6-дихлор-7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 373.06$.

А.1.71.1. 2-(4,6-Дихлор-7-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 4,6-дихлор-7-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.67$ мин; $[M+MeCN]^+ = 302.12$.

А.1.71.2. 4,6-Дихлор-7-фтор-2-метил-1Н-индол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.70.2, описанным выше,

используя 4,6-дихлор-7-фтор-1H-индол-2-карбальдегид.

ЖХ-МС E: $t_R = 1.19$ мин; $[M-H]^+ = 216.02$.

A.1.71.3. 4,6-Дихлор-7-фтор-1H-индол-2-карбальдегид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.70.3, описанным выше, используя (4,6-дихлор-7-фтор-1H-индол-2-ил)метанол.

ЖХ-МС E: $t_R = 1.06$ мин; $[M-H]^+ = 229.97$.

A.1.71.4. (4,6-Дихлор-7-фтор-1H-индол-2-ил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.70.4, описанным выше, используя метил 4,6-дихлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоксилат.

ЖХ-МС E: $t_R = 0.98$ мин; $[M-H]^+ = 232.02$.

A.1.71.5. Метил 4,6-дихлор-7-фтор-1H-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.70.5, описанным выше, используя 2,4-дихлор-5-фторбензальдегид.

ЖХ-МС E: $t_R = 1.18$ мин; $[M-H]^+ = 260.01$.

A.1.72. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метил-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 330.10$.

A.1.72.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метил-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68.1, используя трет-бутил (2-(2-циано-7-фтор-4-метил-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 430.07$.

A.1.72.2. трет-Бутил (2-(2-циано-7-фтор-4-метил-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68.2, используя 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 318.13$.

A.1.72.3. 7-Фтор-4-метил-1H-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом 6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила (см. A.1.64.3), используя 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоксаимид.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

A.1.72.4. 7-Фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоксаимид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.64.4, используя 7-фтор-4-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС D: $t_R = 0.67$ мин; $[M+MeCN]^+ = 234.19$.

A.1.73. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-1H-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 316.07$.

A.1.73.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-7-фтор-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68.1, используя трет-бутил (2-(2-циано-7-фтор-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 416.05$.

A.1.73.2. трет-Бутил (2-(2-циано-7-фтор-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68.2, используя 7-фтор-1H-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 304.12$.

A.1.73.3. 7-Фтор-1H-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.64.3, используя 7-фтор-1H-индол-2-карбоксаимид.

ЖХ-МС E: $t_R = 0.91$ мин; $[M-H]^+ = 159.05$.

A.1.73.4. 7-Фтор-1H-индол-2-карбоксаимид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.64.4, используя 7-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.61$ мин; $[M+MeCN]^+ = 220.19$.

A.1.74. 4,6-Дихлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-1H-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(4,6-дихлор-2-циано-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 365.95$.

A.1.74.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(4,6-дихлор-2-циано-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом A.1.68.1, используя трет-бутил (2-(4,6-дихлор-2-циано-1H-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 353.90$.

А.1.74.2. трет-Бутил(2-(4,6-дихлор-2-циано-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 4,6-дихлор-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 304.12$.

А.1.74.3. 4,6-Дихлор-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 4,6-дихлор-1Н-индол-2-карбоксамид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.1.74.4. 4,6-Дихлор-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.4, используя 4,6-дихлор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+MeCN]^+ = 270.07$.

А.1.75. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 348.05$.

А.1.75.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.1, используя трет-бутил (2-(2-циано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 448.03$.

А.1.75.2. трет-Бутил(2-(2-циано-5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 336.12$.

А.1.75.3. 5,6-Дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.1.75.4. 5,6-Дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.4, используя 5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; $[M+MeCN]^+ = 252.16$.

А.1.75.5. 5,6-Дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Раствор метил 5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (2200 мг, 9.77 ммоль) в ТГФ (25 мл) и MeOH (25 мл) при КТ обрабатывают 1н. NaOH (25 мл). PC перемешивают при КТ в течение 2 ч 30 мин, затем органические растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток экстрагируют с помощью EtOAc (3×). Водную фазу затем подкисляют 2н. HCl и ее экстрагируют с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты промывают водой, соляным раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-охристого порошка (1.50 г, 73%).

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.48$ мин; $[M-H]^+ = 210.06$.

А.1.75.6. Метил 5,6-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.70.5, используя 3,4-дифтор-2-метилбензальдегид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.76. 6-Хлор-N-(2-(3-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(3-фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 305.05$.

А.1.76.1. 2-(3-Фтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 3-фтор-2-метил-1Н-индол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.55$ мин; $[M+H]^+ = 193.29$.

А.1.77. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-3-фтор-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-3-фтор-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 316.06$.

А.1.77.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-3-фтор-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.1, используя трет-бутил (2-(2-циано-3-фтор-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.05$ мин; $[M+H]^+ = 416.11$.

А.1.77.2. трет-Бутил(2-(2-циано-3-фтор-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 3-фтор-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 304.13$.

А.1.77.3. 3-Фтор-1Н-индол-2-карбонитрил.

К раствору 3-фтор-1-тозил-1Н-индол-2-карбонитрила (1782 мг, 5.67 ммоль, 1 экв) в ТГФ (57 мл) добавляют раствор фторида тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 8.5 мл, 8.5 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают с обратным холодильником в течение 45 мин, охлаждают до к.т., разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл) и соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью ФХ (ЕА-Непт, от 0:1 до 1:4), получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (655 мг, 72%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; без ионизации.

А.1.77.4. 3-Фтор-1-тозил-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 3-фтор-1-тозил-1Н-индол-2-карбоксамид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; без ионизации.

А.1.77.5. 3-Фтор-1-тозил-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.4, используя 3-фтор-1-тозил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M-H]^+ = 333.10$.

А.1.77.6. 3-Фтор-1-тозил-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

К холодному раствору 3-тозилата фториндола (2000 мг, 6.57 ммоль) в ТГФ (24 мл) при -75°C по каплям добавляют н-бутиллитий (1.6 М в гексанах, 4.3 мл, 6.9 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем через РС в течение 15 мин при -75°C барботируют избыток сухого газообразного CO_2 (который получают, помещая сухой лед на толуол, причем образующийся газ добавляют к смеси через иглу). Затем охлаждающую баню удаляют и смесь медленно нагревают до КТ. Смесь концентрируют досуха. Полученное белое твердое вещество растворяют в воде (25 мл) и водный раствор экстрагируют с помощью EtOAc (25 мл). Водный слой подкисляют 2н. HCl (до pH 1) и два раза экстрагируют с помощью EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха, получая указанную в заголовке сырую кислоту в виде не совсем белого твердого вещества (2.124 г, 97%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M-H]^+ = 333.99$.

А.1.78. 6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил-1,1,2,2- d_4)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.1, описанным выше, используя 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1,1,2,2- d_4 -1-амин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 339.12$.

А.1.78.1. 2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1,1,2,2- d_4 -1-амин.

1-(2-Бромэтил-1,1,2,2- d_4)-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол (373 мг, 1.18 ммоль) растворяют в аммиаке (7н. в MeOH , 4.5 мл, 29.6 ммоль) и РС перемешивают при 100°C в течение 2 ч в микроволновой печи. Добавляют NH_4OH (25%, 2 мл) и EtOH (3 мл) и смесь нагревают при 140°C в течение 3 ч. После охлаждения сырой продукт обрабатывают соляным раствором (15 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc (3×20 мл). Органическую фазу сушат с помощью MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью ФХ (ДХМ/ MeOH (0.5% NH_3), от 1:0 до 19:1) дает указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (258 мг, 96%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; $[M+H]^+ = 227.25$.

А.1.78.2. 1-(2-Бромэтил-1,1,2,2- d_4)-7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

NaN (100 мг, 2.51 ммоль) добавляют порциями к раствору 7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индола (300 мг, 1.67 ммоль) в 7 мл ДМФА при 0°C . Смесь перемешивают в течение 15 мин, затем по каплям добавляют 1,2-дибромэтан- d_4 (0.219 мл, 2.51 ммоль) в ДМФА (3 мл). РС перемешивают при КТ в течение ночи. Добавляют NaN (100 мг, 2.51 ммоль) и после 15 мин выдерживания при КТ добавляют 1,2-дибромэтан- d_4 (0.51 мл, 5.86 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Добавляют NaN (100 мг, 2.51 ммоль) и после 15 мин выдерживания при КТ добавляют 1,2-дибромэтан- d_4 (0.51 мл, 5.86 ммоль, 3.5 экв) и смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Ее затем гасят при 0°C посредством H_2O (20 мл) и два раза экстрагируют с помощью ДХМ, сушат над MgSO_4 и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (Непт/ EtOAc , от 1:0 до 19:1), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (373 мг, 77%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 292.21$.

А.1.79. 4-Хлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифтор-1Н-индол-1-ил)этил)(6-хлорпиримидин-4-ил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 368.02$.

А.1.79.1. трет-Бутил (2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифтор-1Н-индол-1-ил)этил)(6-хлорпиримидин-4-

ил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.1, используя трет-бутил (2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифтор-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.08$ мин; $[M+H]^+ = 467.99$.

А.1.79.2. трет-Бутил (2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифтор-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+MeCN]^+ = 381.97$.

А.1.79.3. 4-Хлор-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбонитрил Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоксаид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.1.79.4. 4-Хлор-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоксаид.

К раствору метил 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоксилата (500 мг, 2.04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют аммиак (7н. раствор в MeOH, 8.73 мл, 61.1 ммоль) и NaCN (9.98 мг, 0.204 ммоль) и этот раствор нагревают в закупоренной пробирке при 130°C в течение 10 ч в микроволновой печи. Растворители удаляют при пониженном давлении. Получают указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого порошка (0.510 г, колич).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+MeCN]^+ = 271.93$.

А.1.79.5. Метил 4-хлор-6,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.70.5, используя 2-хлор-4,5-дифторбензальдегид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

А.1.80. 4-Хлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (2-(4-хлор-2-циано-1Н-индол-1-ил)этил)(6-хлорпиримидин-4-ил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 332.03$.

А.1.80.1. трет-Бутил (2-(4-хлор-2-циано-1Н-индол-1-ил)этил)(6-хлорпиримидин-4-ил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.1, используя трет-бутил (2-(4-хлор-2-циано-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 432.02$.

А.1.80.2. трет-Бутил (2-(4-хлор-2-циано-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 4-хлор-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 320.08$.

А.1.80.3. 4-Хлор-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 4-хлор-1Н-индол-2-карбоксаид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; без ионизации.

А.1.80.4. 4-Хлор-1Н-индол-2-карбоксаид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.4, используя 4-хлор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+MeCN]^+ = 236.14$.

А.1.81. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 348.11$.

А.1.81.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.1, используя трет-бутил (2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 448.11$.

А.1.81.2. трет-Бутил (2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 336.12$.

А.1.81.3. 6,7-Дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксаид.

ЖХ-МС Е: $t_R = 1.01$ мин; $[M-H]^+ = 191.15$.

А.1.81.4. 6,7-Дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксаид Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.4, используя 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+MeCN]^+ = 252.23$.

А.1.81.5. 6,7-Дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновая кислота Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.75.5, используя метил 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилат.

ЖХ-МС E: $t_R = 0.47$ мин; $[M-H]^+ = 210.08$.

А.1.81.6. Метил 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилат Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.70.5, используя 4,5-дифтор-2-метилбензальдегид.

ЖХ-МС E: $t_R = 1.04$ мин; $[M-H]^+ = 224.10$.

А.1.82. 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68, используя трет-бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 364.12$.

А.1.82.1. трет-Бутил (6-хлорпиримидин-4-ил)(2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.1, используя трет-бутил (2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

ЖХ-МС A: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 464.1$.

А.1.82.2. трет-Бутил (2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.68.2, используя 6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 352.16$.

А.1.82.3. 6,7-Дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.3, используя 6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид; ЖХ-МС A: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.1.82.4. 6,7-Дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.64.4, используя 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.68$ мин; $[M+MeCN]^+ = 268.23$.

А.1.82.5. 6,7-Дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.75.5, используя метил 6,7-дифтор-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилат.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.72$ мин; без ионизации.

А.1.82.6. Метил 6,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом А.1.70.5, используя 4,5-дифтор-2-метоксибензальдегид.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.2. Синтез производных бороновой кислоты формулы (III).

А.2.1. (4-Фтор-5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)бороновая кислота.

К раствору диизопропиламина (0.815 мл, 5.76 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C по каплям добавляют н-бутиллитий (2.5 М в гексанах, 2.3 мл, 5.76 ммоль). РС перемешивают в течение 15 мин при -78°C , затем нагревают до 0°C в течение 30 мин, затем снова охлаждают до -78°C . По каплям добавляют раствор метил 3-фтор-2-тиофенкарбоксилата (615 мг, 3.84 ммоль) в ТГФ (10 мл) и полученную в результате РС перемешивают в течение 10 мин при -78°C , затем по каплям добавляют раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1.2 мл, 5.76 ммоль) в ТГФ (10 мл) и РС выдерживают при перемешивании в течение 15 мин при -78°C , затем дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 1н. HCl (30 мл) и смесь 3 раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют в вакууме, получая бледно-желтое твердое вещество (800 мг, 100%).

ЖХ-МС A: $t_R = 0.62$ мин; без ионизации.

А.2.2. (4-Этил-5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)бороновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с синтезом (4-фтор-5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)бороновой кислоты (см. А.2.1), используя метил 3-этилтиофен-2-карбоксилат.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.70$ мин; без ионизации.

А.2.3. 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол.

Раствор 4-(4-бромфенил)-1Н-имидазола (1.72 г, 7.71 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (2.94 г, 11.6 ммоль), ацетата калия (2.27 г, 23.1 ммоль) и аддукта дихлор(1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен)палладий(II) - дихлорметан (378 мг, 0.463 ммоль) в ДМФА (30 мл) нагревают при 110°C в течение 17 ч. РС фильтруют через набивку целита, фильтрат концентрируют и очищают с помощью ФХ, элюируя смесями ДХМ/MeOH (от 100:0 до 97:3), получая указанное в заголовке соединение в виде зеленоватого порошка (1.01 г, 48%).

ЖХ-МС A: $t_R = 0.63$ мин; $[M+H]^+ = 271.14$.

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.3, описанного выше, синтезируют следующие произ-

водные бороновой кислоты исходя из соответствующих коммерчески доступных галогенидов (см. табл. 3).

Таблица 3

Производные бороновой кислоты А.2.4 - А.2.44

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
А.2.4.	1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоновая кислота	0.97 (А)	316.27
А.2.5.	2-Хлор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.83 (А)	312.97
А.2.6.	2-(Дифторметокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.37 (Е)	313.11
А.2.7.	2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол	0.65 (А)	285.22
А.2.8.	3-(5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазол-2-ил)пропановая кислота	0.83 (А)	344.05
А.2.9.	3-(4-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазол-2-ил)пропановая кислота	0.83 (А)	358.12
А.2.10.	1-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол	0.63 (А)	284.92
А.2.11.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изотиазол	0.97 (А)	288.11
А.2.12.	2-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазол	0.92 (А)	286.18
А.2.13.	5-Метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразол	0.84 (А)	285.21
А.2.14.	3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол	0.92 (А)	272.16

A.2.15.	1-Метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-пиразол	0.89 (A)	285.26
A.2.16.	5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)-1Н-бензо[d]имидазол	0.85 (A)	313.21
A.2.17.	2-(Этиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.84 (A)	292.26
A.2.18.	2-(Пирролидин-1-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.72 (A)	318.14
A.2.19.	2-(4-Фторфенокси)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.91 (A)	359.08
A.2.20.	2-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он	0.84 (A)	274.11
A.2.21.	2-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он	0.87 (A)	288.16
A.2.22.	2-Пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он	0.90 (A)	302.14
A.2.23.	2-Изобутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он	0.93 (A)	316.14
A.2.24.	2,6-Дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид	0.47 (F)	Без ионизации
A.2.25.	2-Хлор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.85 (A)	Без ионизации
A.2.26.	2-Хлор-6-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.38 (E)	309.05
A.2.27.	2-(Трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.61 (E)	303.21
A.2.28.	4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2,2,2-трифторэтил)амино)бензойная кислота	0.90 (A)	346.18
A.2.29.	3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он	0.83 (A)	330.01
A.2.30.	2-этил-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.87 (A)	Без ионизации
A.2.31.	2-Фтор-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.84 (A)	Без ионизации
A.2.32.	2-Метокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.80 (A)	293.16
A.2.33.	4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензолсульфонамид	0.86 (A)	Без ионизации
A.2.34.	N-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензолсульфонамид	0.92 (A)	Без ионизации
A.2.35.	N,2-Диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид	0.92 (A)	Без ионизации
A.2.36.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-3-амин	0.84 (A)	287.11
A.2.37.	3-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоновая кислота	0.89 (A)	299.08
A.2.38.	2-Циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.86 (A)	330.18
A.2.39.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазол-2-амин	0.68 (A)	287.20
A.2.40.	2-(Метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.96 (A)	309.18
A.2.41.	2-Циклобутоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.91 (A)	319.11
A.2.42.	Этил 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-карбоксилат	1.01 (A)	360.00
A.2.43.	Метил 3-метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-4-карбоксилат	1.00 (A)	344.17
A.2.44.	Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-7-карбоксилат	0.95 (A)	302.23

A.2.45. Пропил 2-(пропилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.3, исходя из пропил 4-бром-2-(пропилтио)бензоата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 365.04$.

A.2.45.1. Пропил 4-бром-2-(пропилтио)бензоат.

Пропилйодид (1.51 мл, 15.3 ммоль) при 0°C по каплям добавляют к раствору 4-бром-2-сульфанилбензойной кислоты (1.50 г, 6.11 ммоль) и CS_2CO_3 (4.18 г, 12.8 ммоль) в ДМФА (60 мл). РС перемешивают в течение 15 мин при 0°C и затем при КТ в течение 16 ч. РС гасят водой, затем добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя гептаном, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (1.66 г, 86%).

ЖХ-МС А: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

A.2.46. Изопропил 2-(изопропилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.3, исходя из изопропил 4-бром-2-(изопропилтио)бензоата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.06$ мин; $[M+H]^+ = 365.21$.

А.2.46.1. Изопропил 4-бром-2-(изопропилтио)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.45.1, используя изопропилиодид.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.04$ мин; без ионизации.

А.2.47. Изобутил 2-(изобутилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из изобутил 4-бром-2-(изобутилтио)бензоата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.12$ мин; $[M+H]^+ = 393.26$.

А.2.47.1. Изобутил 4-бром-2-(изобутилтио)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.45.1, используя 1-йод-2-метилпропан.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 345.06$.

А.2.48. Циклобутил 2-(циклобутилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из циклобутил 4-бром-2-(циклобутилтио)бензоата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 389.26$.

А.2.48.1. Циклобутил 4-бром-2-(циклобутилтио)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.45.1, используя бромциклобутан.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.07$ мин; без ионизации.

А.2.49. 2-Изобутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-изобутилбензойной кислоты.

ЖХ-МС F: $t_R = 0.48$ мин; $[M-H]^+ = 303.26$.

А.2.49.1. 4-Бром-2-изобутилбензойная кислота.

4-Бром-2-фторбензойную кислоту (2.00 г, 9.13 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (15 мл) в 100 мл высушенной феном круглодонной колбе под N_2 . Раствор охлаждают до $0^\circ C$ и по каплям добавляют бромид изобутилмагния (2 М в Et_2O , 13.7 мл, 27.4 ммоль) в течение 5 мин. РС перемешивают при $0^\circ C$ в течение 1 ч и при КТ в течение 4 ч. По каплям добавляют $EtOH$ (10 мл). После перемешивания в течение 5 мин, растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между $EtOAc$ и 1н. $NaOH$. Водную фазу повторно экстрагируют с помощью $EtOAc$ (2×). Водную фазу затем подкисляют 1н. HCl и экстрагируют 3× с помощью $EtOAc$. Эти экстракты сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в $EtOAc$, твердое вещество отфильтровывают, промывают $EtOAc$ и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (0.756 г, 32%).

ЖХ-МС F: $t_R = 0.51$ мин; $[M-H]^+ = 257.15$.

А.2.50. 2-Изопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-изопентилбензойной кислоты.

ЖХ-МС F: $t_R = 0.52$ мин; $[M-H]^+ = 317.25$.

А.2.50.1. 4-Бром-2-изопентилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.49.1, исходя из бромида изопентилмагния.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.2.51. 2-Хлор-6-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-хлор-6-пропилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; без ионизации.

А.2.51.1. 4-Бром-2-хлор-6-пропилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.49.1, исходя из 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойной кислоты и хлорида пропилмагния.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; без ионизации.

А.2.52. 2-Фтор-6-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-фтор-6-пропилбензойной кислоты.

ЖХ-МС E: $t_R = 0.48$ мин; $[M-H]^+ = 307.11$.

А.2.52.1. 4-Бром-2-фтор-6-пропилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.49.1, исходя из 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты и хлорида пропилмагния.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.2.53. 2-Хлор-6-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-хлор-6-этоксibenзойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 327.03$.

А.2.53.1. 4-Бром-2-хлор-6-этоксibenзойная кислота.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойной кислоты (1.175 г, 4.64 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) порциями добавляют NaN (60% суспензия в масле, 408 мг, 10.2 ммоль). После того, как выделение газа завершится, по каплям добавляют раствор сухого EtOH (0.297 мл, 5.1 ммоль) в 3 мл сухого ДМФА. РС нагревают до 100°C, перемешивают в течение 1 ч, затем охлаждают до КТ и выливают в воду. pH доводят до 3 посредством 1н. HCl и затем три раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, количественно получая целевой продукт в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС F: $t_R = 0.43$ мин; $[M-H]^+ = 278.97$.

А.2.54. 2-Этокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-этокси-6-фторбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 311.03$.

А.2.54.1. 4-Бром-2-этокси-6-фторбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, исходя из 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты.

ЖХ-МС F: $t_R = 0.49$ мин; $[M-H]^+ = 261.07$.

А.2.55. 2-Хлор-6-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-хлор-6-пропоксибензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 341.21$.

А.2.55.1. 4-Бром-2-хлор-6-пропоксибензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, используя пропанол взамен этанола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; без ионизации.

А.2.56. 2-Фтор-6-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-фтор-6-пропоксибензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 325.14$.

А.2.56.1. 4-Бром-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.55.1, исходя из 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты.

ЖХ-МС E: $t_R = 0.45$ мин; $[M-H]^+ = 274.93$.

А.2.57. 2-Этокси-6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-этокси-6-метилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 293.16$.

А.2.57.1. 4-Бром-2-этокси-6-метилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, исходя из 4-бром-2-фтор-6-метилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; без ионизации.

А.2.58. 2-Этокси-6-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-этокси-6-этилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 321.08$.

А.2.58.1. 4-Бром-2-этокси-6-этилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, исходя из 4-бром-2-этил-6-фторбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; без ионизации.

А.2.59. 2-Этокси-6-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-этокси-6-пропилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 335.11$.

А.2.59.1. 4-Бром-2-этокси-6-пропилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, исходя из 4-бром-2-фтор-6-пропилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 286.98$.

А.2.60. 2-Метокси-6-пропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-метокси-6-пропилбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 321.12$.

А.2.60.1. 4-Бром-2-метокси-6-пропилбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, исходя из 4-бром-2-фтор-6-пропилбензойной кислоты и метанола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+MeCN]^+ = 315.99$.

А.2.61. Метил 2-(циклопентилокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из метил 5-бром-2-(циклопентилокси)бензоата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 347.15$.

А.2.61.1. Метил 5-бром-2-(циклопентилокси)бензоат.

К раствору метил 4-бром-2-гидроксibenзоата (2.00 г, 8.4 ммоль) в ДМФА (20 мл), добавляют бромциклобутан (1.01 мл, 9.24 ммоль) и K_2CO_3 (1.74 г, 12.6 ммоль). РС перемешивают при 80°C в течение 19 ч, охлаждают до КТ, и распределяют между водой и Et_2O . Органические слои объединяются и промывают дополнительным количеством воды, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют досуха. Сырой продукт очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/ДХМ (от 100:0 до 40:60), получая продукт в виде бесцветного масла (1.88 г, 75%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 298.89$.

А.2.62. 2-Хлор-6-(этиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-хлор-6-(этиламино)бензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 326.07$.

А.2.62.1. 4-Бром-2-хлор-6-(этиламино)бензойная кислота.

В МВ пробирку загружают 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойную кислоту (2.00 г, 7.89 ммоль), гидрохлорид этиламина (3.25 г, 39.5 ммоль), ТЕА (5.49 мл, 39.5 ммоль) и пиридин (12 мл). Пробирку продувают N_2 , закрывают колпачком и нагревают в МВ аппарате при 150°C в течение 2.5 ч. РС концентрируют при пониженном давлении. Остаток подкисляют 1н. HCl. Осадок собирают путем фильтрования в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.2.63. 2-(Этиламино)-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-(этиламино)-6-фторбензойной кислоты.

ЖХ-МС F: $t_R = 0.17$ мин; $[M-H]^+ = 308.28$.

А.2.63.1. 4-Бром-2-(этиламино)-6-фторбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.62.1, исходя из 4-бром-2,6-дифторбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 262.00$.

А.2.64. 2-Этокс-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-этоксбензолсульфонамида.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 328.03$.

А.2.64.1. 4-Бром-2-этоксбензолсульфонамид.

К суспензии NaH (60%, суспензия в масле, 220 мг, 5.51 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавляют раствор сухого EtOH (0.505 мл, 8.66 ммоль) в ДМФА (2 мл) в течение 30 мин при КТ. Суспензию перемешивают в течение 30 мин при КТ. По каплям добавляют раствор 4-бром-2-фторбензолсульфонамида (1.00 г, 3.94 ммоль) в ДМФА (4 мл) в течение 30 мин при КТ. Суспензию перемешивают при КТ в течение 1 ч и при 70°C в течение 4 ч. Суспензию выливают в водн. раствор HCl (1н., 20 мл) при 0°C и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь фильтруют, собирая осадок, который промывают водой и гексаном, затем сушат и очищают с помощью ФХ, используя смеси гептан/EtOAc с градиентом от 100:0 до 70:30. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (305 мг, 28%).

ЖХ-МС F: $t_R = 0.74$ мин; $[M-H]^+ = 280.02$.

А.2.65. 1-(2-Этокс-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 1-(4-бром-2-этоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; без ионизации.

А.2.65.1. 1-(4-Бром-2-этоксифенил)-2,2,2-трифторэтан-1-ол.

Раствор 4-бром-2-этоксбензальдегида (500 мг, 2.18 ммоль) и (трифторметил)триметилсилана (0.395 мл, 2.62 ммоль) в ТГФ (5 мл) охлаждают до 0°C и обрабатывают фторидом тетрабутиламмония (1М в ТГФ, 0.327 мл, 0.327 ммоль). Полученному в результате раствору дают нагреться до КТ и перемешивают при этой температуре в течение 2 ч и гасят 1н. HCl (10 мл, 10 ммоль, 1 экв). Смесь экстрагируют с помощью Et_2O . Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном

давлении. Сырое вещество очищают с помощью флэш-хроматографии, используя смеси Hept/EtOAc от 100:0 до 90:10. Это дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (610 мг, 93%).

ЖХ-МС F: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 342.95$.

A.2.66. 3-Этоксифен-2-карбоновая кислота.

Диизопропиламид лития (2.0 М в ТГФ/гексаны, 25 мл, 49.6 ммоль) по каплям добавляют к раствору 3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (4.00 г, 22.5 ммоль) в сухом ТГФ (130 мл) при -78°C . Полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C , затем при 0°C в течение 10 мин. Снова при -78°C по каплям добавляют раствор 2-изопропоксифен-2-карбоновой кислоты (9.38 мл, 45.1 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) и смеси медленно дают нагреться до КТ в течение ночи. По каплям добавляют 2н. HCl (50 мл) при 0°C , затем ТГФ удаляют в вакууме и смесь два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 и растворитель удаляют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ, используя смеси Hept/ДХМ/EtOAc от 1:0 до 0:9, в качестве элюента. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (5.26 г, 78%).

ЖХ-МС A: $t_R = 0.48$ мин; $[M+H]^+ = 217.07$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХМС-колонке).

A.2.67. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.3, исходя из 5-(4-бромфенил)-[1,2,4]оксадиазола.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.81$ мин; без ионизации.

A.2.68. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.66, исходя из 3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.59$ мин; без ионизации.

A.2.68.1. 3-(Трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота.

К раствору 3-(трифторметил)тиофена (0.4 мл, 3.68 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при -78°C по каплям добавляют раствор бутиллития (1.38 М в гексане, 2.93 мл, 4.05 ммоль) и РС перемешивают в течение 30 мин. РС затем выливают на избыток свежедробленого сухого льда - диоксида углерода. После того, как РС нагреется до КТ, добавляют 1н. HCl до достижения pH <3 и смесь экстрагируют с помощью ДХМ (3×). Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (0.72 г, количественный).

ЖХ-МС A: $t_R = 0.69$ мин; без ионизации.

A.2.69. рац-трет-Бутил (R)-3-метил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат.

К раствору трет-бутил 1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (500 мг, 1.39 ммоль) в ТГФ (8 мл) при -78°C по каплям добавляют бис-(триметилсилил)амид натрия (0.6 М в толуоле, 2.8 мл, 1.67 ммоль) и РС перемешивают в течение 15 мин. Добавляют йодметан (0.13 мл, 2.09 ммоль) и смеси медленно дают достичь КТ в течение ночи. Смесь обрабатывают водой и экстрагируют с помощью ДХМ. Органические экстракты сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя медленным градиентом Hept/EtOAc от 0 до 15%. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (175 мг, 34%).

ЖХ-МС A: $t_R = 0.99$ мин; без ионизации.

A.2.69.1. трет-Бутил 1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.3, исходя из трет-бутил 5-бром-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата.

ЖХ-МС A: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 360.06$.

A.2.70. рац-трет-Бутил (R)-3-этил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.69, используя этилийодид.

ЖХ-МС A: $t_R = 1.01$ мин; $[M+H]^+ = 388.13$.

A.2.71. рац-трет-Бутил (R)-1-оксо-3-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.69, используя пропилийодид.

ЖХ-МС A: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 401.99$.

A.2.72. рац-трет-Бутил (R)-3-изобутил-1-оксо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для A.2.69,

используя 1-йод-2-метилпропан.

ЖХ-МС F: $t_R = 0.58$ мин; без ионизации.

А.2.73. Метил 2-фтор-6-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя метил 4-бром-2-фтор-6-(метилтио)бензоат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 327.11$.

А.2.73.1. Метил 4-бром-2-фтор-6-(метилтио)бензоат.

Йодметан (0.113 мл, 1.81 ммоль) по каплям добавляют к раствору 4-бром-2-фтор-6-(метилтио)бензойной кислоты (500 мг, 1.51 ммоль) и CS_2CO_3 (492 мг, 1.51 ммоль) в безводном ДМФА (20 мл) при 0°C. РС перемешивают в течение 15 мин при 0°C и затем при КТ в течение 1 ч. Ее гасят водой, затем добавляют EtOAc и слои разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Органические слои объединяют и промывают соляным раствором, сушат над безводным $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью ФХ, элюируя гептаном, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (173 мг, 41%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.2.73.2. 4-Бром-2-фтор-6-(метилтио)бензойная кислота.

К суспензии свежееизмельченного в порошок гидроксида натрия (397 мг, 9.92 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0°C добавляют 4-бром-2,6-дифторбензойную кислоту (2.00 г, 8.27 ммоль, 1 экв.) и РС перемешивают при 0°C в течение 10 мин. Добавляют тиометилат натрия (732 мг, 9.92 ммоль) и полученной в результате РС дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Ее гасят 2н. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над безводным $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая количественно сырой продукт в виде желтого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; без ионизации.

А.2.74. Метил 2-хлор-6-(метилтио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя метил 4-бром-2-фтор-6-(метилтио)бензоат.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 343.14$.

А.2.74.1. Метил 4-бром-2-хлор-6-(метилтио)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.73.1, используя 4-бром-2-хлор-6-(метилтио)бензойную кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.2.74.2. 4-Бром-2-хлор-6-(метилтио)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.73.2, используя 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойную кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; без ионизации.

А.2.75. 1-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-N-метилметанамин.

Смесь 2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (300 мг, 1.09 ммоль) и метиламина (2 М в MeOH, 1.65 мл, 3.3 ммоль) перемешивают при 65°C в течение 4 ч. После охлаждения до КТ добавляют борогидрид натрия (64 мг, 1.63 ммоль) и РС перемешивают в течение 30 мин, затем концентрируют в вакууме. Полученный в результате остаток растворяют в EtOAc и промывают насыщ. раствором $NaHCO_3$. Водн. фазу подщелачивают двумя каплями 1н. NaOH (pH 3) и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат ($MgSO_4$), фильтруют, концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 292.15$.

А.2.75.1. 2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегид.

К смеси (2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанола (957 мг, 3.23 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляют перйодидан Десса-Мартина (2.06 г, 4.85 ммоль). РС перемешивают при 0°C в течение 2 ч, затем разбавляют ДХМ, промывают 10% водн. $Na_2S_2O_3$, насыщ. водн. $NaHCO_3$ и соляным раствором. Органический слой сушат ($MgSO_4$), концентрируют и очищают с помощью ФХ, используя смеси гептан/EtOAc, от 100:0 до 80:20. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (700 мг, 78%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 277.13$.

А.2.75.2. (2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)метанол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя (4-бром-2-этоксифенил)метанол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; без ионизации.

А.2.76. N-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)циклопропанамин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.75, используя циклопропиламин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 318.12$.

А.2.77. N-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-метоксиэтан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.75, используя 2-метоксиэтиламин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 336.10$.

А.2.78. N-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-2-метилпропан-1-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.75, используя изобутиламин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 334.13$.

А.2.79. N-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)циклобутанамин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.75, используя циклобутиламин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 332.08$.

А.2.80. Метил 2-(метилсульфонамидо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Метилсульфонилхлорид (141 мг, 1.22 ммоль) добавляют к раствору метил 2-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (75 мг, 0.271 ммоль) и пиридина (0.131 мл, 1.62 ммоль) в ДХМ (3 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 дней. Ее обрабатывают при КТ 1 мл 1н. NaHCO_3 , пропускают через фазоразделитель и промывают ДХМ. Растворитель упаривают при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение, которое используют как таковое на стадии сочетания.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; без ионизации.

А.2.81. Метил 2-(этилсульфонамидо)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.80, используя этилсульфонилхлорид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 370.03$.

А.2.82. Метил 2-(бутиламино)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Раствор метил 2-амино-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (50 мг, 0.18 ммоль) и пропионового альдегида (0.020 мл, 0.271 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) перемешивают в течение 15 мин при КТ. Добавляют триацетоксиборогидрид натрия (115 мг, 0.541 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение ночи. РС обрабатывают 1н. водн. NaHCO_3 (1 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ, используя фазоразделитель. Упаривание растворителей при пониженном давлении дает сырое указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; без ионизации.

А.2.83. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-3-ол.

К раствору этил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропиолата (477 мг, 1.59 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) при КТ добавляют гидрохлорид гидроксиламина (442 мг, 6.36 ммоль) и гидроксид калия (5 М в MeOH , 1.91 мл, 9.53 ммоль). РС перемешивают в течение ночи при КТ. Ее затем концентрируют в вакууме и полученную в результате смесь распределяют между EtOAc и водой. pH водного слоя доводят до 3 путем добавления 1н. HCl . Обе фазы разделяют. Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc , затем объединенные органические слои промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя градиентом гептан: EtOAc от 100:0 до 60:40. Это дает указанное в заголовке соединение в виде розоватого твердого вещества (58 мг, 13%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 288.34$.

А.2.83.1. Этил 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропиолат.

Раствор сложного пинакового эфира 4-йодфенилбороновой кислоты (495 мг, 1.5 ммоль) в ТЕА (6.19 мл, 43.5 ммоль) дегазируют 3 раза (вакуум/аргон), затем добавляют последовательно тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (173 мг, 0.15 ммоль), йодид меди(I) (85.7 мг, 0.45 ммоль) и этил пропиолат (0.155 мл, 1.5 ммоль). РС продувают аргоном и нагревают при 70°C в течение ночи, затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя градиентом гептан: EtOAc от 100:0 до 80:20. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (482 мг, 54%).

ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 301.19$.

А.2.84. 5-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-тетразол.

Смесь 2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (500 мг, 1.83 ммоль), азидотрибутилолова(IV) (0.768 мл, 2.75 ммоль) и сухого толуола (4 мл) нагревают при 180°C в течение 1 ч. Смесь охлаждают до КТ, обрабатывают 0.1н. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc . Органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ, элюируя градиентом гептан: EtOAc от 100:0 до 10:90. Это дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (135 мг, 23%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 317.14$.

А.2.84.1. 2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил.

Раствор 2-гидроксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1.50 г, 6.12 ммоль) и K_2CO_3 (1.69 г, 12.2 ммоль) в ДМФА (4 мл) и йодэтано (0.596 мл, 7.34 ммоль) нагревают при 120°C в течение 30 мин. РС охлаждают до КТ, распределяют между ДХМ и 1н. NaHCO_3 . Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику сушат (MgSO_4) и концентриру-

ют при пониженном давлении. Это дает указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (1.31 г, 78%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+CH_3CN+H]^+ = 315.10$.

А.2.85. 5-(2-Этокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-тетразол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 5-(4-бром-2-этокси-6-фторфенил)-1Н-тетразол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 335.03$.

А.2.85.1. 5-(4-Бром-2-этокси-6-фторфенил)-1Н-тетразол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.84, используя 4-бром-2-этокси-6-фторбензонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 288.96$.

А.2.85.2. 4-Бром-2-этокси-6-фторбензонитрил.

К раствору 4-бром-2,6-дифторбензонитрила (1.00 г, 4.59 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) при КТ порциями добавляют этилат натрия (375 мг, 5.5 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение ночи. РС выливают в насыщ. водн. NH_4Cl , экстрагируют с помощью ДХМ (3×). Объединенные экстракты сушат ($MgSO_4$) и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1.10 г, 98%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.2.86. N-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(1Н-тетразол-5-ил)анилин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 5-бром-N-этил-2-(1Н-тетразол-5-ил)анилин.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 316.14$.

А.2.86.1. 5-Бром-N-этил-2-(1Н-тетразол-5-ил)анилин.

Раствор 4-бром-2-(этиламино)бензонитрила (387 мг, 1.72 ммоль) в EtOH (12 мл) обрабатывают азидом натрия (374 мг, 5.76 ммоль) и бромидом цинка (465 мг, 2.06 ммоль) и смесь нагревают с помощью МВ в запаянной трубке при 150°C в течение 4 ч. РС разбавляют 0.1н. HCl и два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Экстракты сушат над $MgSO_4$ и растворитель упаривают. Очистка с помощью ФХ, элюирование смесями гептан/ДХМ/EtOAc, от 1:0:0 до 0:3:1, дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (363 мг, 79%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 268.02$.

А.2.87. Метил 3-пропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.66, используя метил 3-пропокситиофен-2-карбоксилат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 245.11$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХМС-колонке).

А.2.87.1. Метил 3-пропокситиофен-2-карбоксилат.

К раствору метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилата (1.00 г, 6.32 ммоль) в сухом ДМФА (12 мл), охлажденному до 0°C, порциями добавляют NaN (60% суспензия в масле, 316 мг, 7.9 ммоль). После того как выделение газа завершится, по каплям добавляют 1-бромпропан (0.64 мл, 6.95 ммоль). После 5 мин выдерживания при 0°C РС дают нагреться до КТ, затем до 40°C в течение ночи. РС охлаждают до КТ, выливают в воду и три раза экстрагируют этилацетатом. Объединенные орг. фазы промывают водой, соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая целевой продукт в виде белого твердого вещества (1.17 г, 92%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 201.12$.

А.2.88. Метил 3-бутоксифен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.66, используя метил 3-бутокситиофен-2-карбоксилат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ = 245.16$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХМС-колонке).

А.2.88.1. Метил 3-бутокситиофен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.87.1, используя бутилбромид.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 215.11$.

А.2.89. Метил 3-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.66, используя метил 3-изопропокситиофен-2-карбоксилат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 259.12$ (бороновая кислота, в результате гидролиза сложного пинаколового эфира на ЖХМС-колонке).

А.2.89.1. Метил 3-изопропокситиофен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.87.1, используя 2-бромпропан.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 201.16$.

А.2.90. 5-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-тетразол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.84, используя 2-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 303.12$.

А.2.90.1. 2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил.

К раствору 2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (1.00 г, 4.08 ммоль), K_2CO_3 (1.13 г, 8.16 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляют йодметан (0.305 мл, 4.9 ммоль) и смесь нагревают при 120°C в течение 30 мин. РС охлаждают до КТ, распределяют между ДХМ и 1н. $NaHCO_3$. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении. Это дает указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (0.93 г, 88%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+MeCN+H]^+ = 301.13$.

А.2.91. 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-[1,2,4]триазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 1-(4-бромфенил)-1Н-[1,2,4]триазол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 272.25$.

А.2.92. 5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 5-(4-бромфенил)изоксазол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+MeCN+H]^+ = 313.24$.

А.2.93. 4-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 5-(4-бромфенил)-4-метилизоксазол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 286.21$.

А.2.94. 3-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 5-(4-бромфенил)-3-метилизоксазол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[M+H]^+ = 286.21$.

А.2.95. 3-Метил-5-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 5-(4-бромфенил)изоксазол-3-карбоновую кислоту.

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.96$ мин; $[M-H]^+ = 270.16$.

А.2.96. 2-Хлор-6-изобутоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 4-бром-2-хлор-6-изобутоксидбензойную кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 355.12$.

А.2.96.1. 4-Бром-2-хлор-6-изобутоксидбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, используя 2-метил-1-пропанол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; без ионизации.

А.2.97. 2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, используя 4-бром-2-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензойную кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.2.97.1. 4-Бром-2-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)бензойная кислота. Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.53.1, используя 2,2,2-трифторэтанол.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; без ионизации.

А.2.98. 2-(2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)уксусная кислота.

Раствор этил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)ацетата (1.285 г, 3.82 ммоль) в EtOH (15 мл) обрабатывают NaOH 10% (7.64 мл, 19.1 ммоль) и РС перемешивают при 50°C в течение 30 мин. РС охлаждают до КТ и разбавляют EtOAc. Добавляют 2н. HCl (15 мл) до достижения кислого pH (<1). Водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Полученную в результате органическую фазу сушат над $MgSO_4$ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевой пасты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 323.12$.

А.2.98.1. Этил 2-(2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)ацетат.

Раствор 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (3.47 г, 12.5 ммоль) в безводном ДМФА (50 мл) обрабатывают последовательно Cs_2CO_3 (6.10 г, 18.7 ммоль) и этилбромацетатом (1.48 мл, 13.1 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч. Добавляют воду и смесь экстрагируют с помощью Et₂O (×3). Объединенные органические слои затем промывают последовательно водой (×2) и

соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха при пониженном давлении, получая чистый продукт в виде бесцветного масла (1.46 г, 77%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 351.18$.

А.2.99. (2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)глицин.

К раствору метил (2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)глицината (207 мг, 0.61 ммоль) в смеси ТГФ/ H_2O (4:1) (5 мл) добавляют $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (51 мг, 1.21 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч. Смесь обрабатывают 1н. HCl (1 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc , сушат над MgSO_4 и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (0.151 г, 78%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 322.07$.

А.2.99.1. Метил (2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)глицинат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из метил (4-бром-2-этоксифенил)глицината.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 336.28$.

А.2.99.2. Метил (4-бром-2-этоксифенил)глицинат.

К раствору 4-бром-2-этоксанилина (0.60 г, 2.64 ммоль) в ДМФА (2.5 мл) добавляют DiPEA (0.673 мл, 3.96 ммоль) и затем метилбромацетат (0.275 мл, 2.9 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 1 ч в микроволновом аппарате. ДМФА упаривают в высоком вакууме и остаток очищают с помощью ФХ, элюируя смесями Hex/EtOAc , от 1:0 до 17:3, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-красного масла (0.71 г, 94%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.08$.

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.3, описанного выше, синтезируют следующие производные бороновой кислоты исходя из соответствующих коммерчески доступных галогенидов (см. табл. 4).

Таблица 4

Производные бороновой кислоты А.2.100 - А.2.109

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
А.2.100.	2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин	0.73 (А)	264.25
А.2.101.	4,4-Диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,5-дигидрооксазол	0.73 (А)	302.22
А.2.102.	2-Этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол	0.87 (А)	Без ионизации
А.2.103.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-3-ол	0.82 (А)	290.10
А.2.104.	3-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он	0.38 (Е)	287.14
А.2.105.	1,2-Диметил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол	0.67 (А)	299.20
А.2.106.	5-Метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол	0.66 (А)	285.24
А.2.107.	2,5-Диметил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол	0.68 (А)	299.22
А.2.108.	2-Циклопропил-1-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол	0.70 (А)	325.16
А.2.109.	5-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-3-ол	0.85 (А)	288.17

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.98.1, описанного выше, синтезируют следующие производные бороновой кислоты исходя из соответствующих коммерчески доступных производные бороновой кислоты и алкилгалогенидов (см. табл. 5).

Таблица 5

Производные бороновой кислоты А.2.110 - А.2.114

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
А.2.110.	Метил 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметокси)фенокси)ацетат	0.98 (А)	376.99
А.2.111.	Метил 2-(2-этил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)ацетат	0.96 (А)	321.17
А.2.112.	Метил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропаноат	0.94 (А)	351.23
А.2.113.	Этил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)-2-фторацетат	0.99 (А)	369.12
А.2.114.	Метил 2-(2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)ацетат	0.94 (А)	327.10

А.2.115. 2-(2-Пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)уксусная кислота.

К раствору пропил 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетата (308 мг, 0.85 ммоль) в EtOH (9 мл) добавляют NaOH (10% водн. раствор, 3.4 мл) и смесь перемешивают

при КТ в течение 2 ч. EtOH удаляют в вакууме. pH полученного в результате основного водного слоя доводят до pH 3-4, используя 1н. HCl, и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0.238 г, 87%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 321.08$.

А.2.115.1. Пропил 2-(2-пропокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из пропил 2-(4-бром-2-пропоксифенил)ацетата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.04$ мин; $[M+H]^+ = 363.12$.

А.2.115.2. Пропил 2-(4-бром-2-пропоксифенил)ацетат.

К раствору 4-бром-2-гидроксифенилуксусной кислоты (1.50 г, 6.37 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляют 1-йодпропан (1.38 мл, 14 ммоль, 2.2 экв) и Cs₂CO₃ (6.23 г, 19.1 ммоль). РС перемешивают при 100°C в течение ночи, затем охлаждают до КТ. Добавляют воду и ДМФА удаляют при пониженном давлении. Остаток распределяют между EtOAc и водой. Водный слой повторно два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Н:ЕЕ, от 100:0 до 90:10), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0.775 г, 39%).

ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; $[M+H]^+ = 315.07$.

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.115, описанного выше, синтезируют следующие производные бороновой кислоты, используя соответствующий алкилийодид (см. табл. 6).

Таблица 6

Производные бороновой кислоты А.2.116 - А.2.117

№	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
А.2.116.	2-(2-Бутокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)уксусная кислота	0.92 (А)	335.18
А.2.117.	2-(2-Циклобутокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)уксусная кислота	0.88 (А)	333.15

А.2.118. 2-Бутокси-6-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-бутокси-6-фторбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 339.21$.

А.2.118.1. 4-Бром-2-бутокси-6-фторбензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.115, исходя из метил 4-бром-2-бутокси-6-фторбензоата.

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.52$ мин; $[M-H]^+ = 290.89$.

А.2.118.2. Метил 4-бром-2-бутокси-6-фторбензоат.

К раствору метил 4-бром-2-фтор-6-гидроксибензоата (1.00 г, 4.02 ммоль) в ДМФА (10 мл), добавляют Cs₂CO₃ (2.62 г, 8.03 ммоль) и затем 1-йодбутан (0.685 мл, 6.02 ммоль). РС перемешивают при 120°C в течение 2 ч в микроволновой печи. РС концентрируют при пониженном давлении, остаток распределяют между ДХМ и водой. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (Hept/EtOAc от 1:0 до 19:1) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (1.24 г, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 306.84$.

А.2.119. 2-Бутокси-6-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-бутокси-6-хлорбензойной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 355.16$.

А.2.119.1. 4-Бром-2-бутокси-6-хлорбензойная кислота.

К раствору 4-бром-2-фтор-6-хлорбензойной кислоты (1.00 г, 3.95 ммоль) в сухом ДМФА (7 мл) при 0°C порциями добавляют NaNH (347 мг, 8.68 ммоль). После того как выделение газа завершится, по каплям добавляют раствор 1-бутанола (0.397 мл, 4.34 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл). После того, как выделение газа завершится, реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 1 ч. Смесь выливают в воду. pH доводят до 1 с помощью 1н. HCl и затем три раза экстрагируют с помощью ДХМ. Органическую фазу промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, количественно получая целевой продукт в виде светло-оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+MeCN]^+ = 349.99$.

А.2.120. Метил метил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат.

К раствору сложного пинакольного эфира 4-(метиламино)фенилбороновой кислоты (100 мг, 0.416 ммоль) в сухом ДХМ (3.6 мл) добавляют DIPEA (0.214 мл, 1.25 ммоль) и метилхлорформиат (0.039 мл, 0.499 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь распределяют между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Органический слой отделяют,

сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью ФХ (EtOAc -гептан 2:8), получая указанное в заголовке соединение в виде не совсем белого твердого вещества (92 мг, 63%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292.21$.

А.2.121. 2-(4-(3-Метоксиксетан-3-ил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

К раствору 3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксетан-3-ола (150 мг, 0.543 ммоль) в ДМФА (3.2 мл) добавляют 60% NaN (26.1 мг, 0.652 ммоль). Серую суспензию перемешивают в течение 30 мин при КТ. Добавляют йодметан (0.169 мл, 2.72 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч. К РС при КТ добавляют 60% NaN (26.1 мг, 0.652 ммоль). Спустя 30 мин добавляют йодметан (0.0845 мл, 1.36 ммоль) и РС перемешивают в течение ночи при КТ. К РС при КТ добавляют NaN , 60% (52.1 мг, 1.3 ммоль). После 1 ч перемешивания при КТ добавляют йодметан (0.169 мл, 2.72 ммоль) и РС перемешивают в течение 45 мин при КТ. Серую суспензию гасят путем добавления 12 мл воды. Смесь два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные экстракты последовательно промывают водой и соляным раствором, сушат (MgSO_4) и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью ФХ (градиент Гептан/ AcOEt) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 13%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; без ионизации.

А.2.122. Этил 2-((2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-2-оксоацетат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из этил 2-((4-бром-2-этоксифенил)амино)-2-оксоацетата.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 364.21$.

А.2.122.1. Этил 2-((4-бром-2-этоксифенил)амино)-2-оксоацетат.

К раствору 4-бром-2-этоксанилина (1.10 г, 4.84 ммоль) в ДХМ (35 мл) при КТ добавляют ТЕА (0.748 мл, 5.32 ммоль). РС охлаждают до 0°C и по каплям добавляют этилоксалилхлорид (0.61 мл, 5.32 ммоль). РС перемешивают в течение 30 мин при 0°C , затем дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 30 мин. РС распределяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Два слоя разделяют и органические слои промывают водой, соляным раствором, затем сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (1.52 г, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 316.04$.

А.2.123. Метил (2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)аланинат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из метил (4-бром-2-этоксифенил)аланината.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350.25$.

А.2.123.1. Метил (4-бром-2-этоксифенил)аланинат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.99.2, используя метил 2-бромпропионат.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304.12$.

А.2.124. 2-(2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бензо[d]оксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)бензо[d]оксазола.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.20$.

А.2.124.1. 2-(4-Бром-2-этоксифенил)бензо[d]оксазол.

К раствору 4-бром-2-этоксibenзальдегида (1.00 г, 4.37 ммоль) в MeOH (25 мл) при КТ под аргоном добавляют 2-аминофенол (481 мг, 4.37 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивают в течение ночи при 45°C , затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в ТГФ (5 мл) и ДХМ (22.5 мл) и добавляют DDQ (2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон) (991 мг, 4.37 ммоль). РС перемешивают при КТ, затем разбавляют водн. насыщ. NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого остатка (1.40 г, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318.09$.

А.2.125. 2-(2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-4,5-диметилксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)-4,5-диметилксазола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344.27$.

А.2.125.1. 2-(4-Бром-2-этоксифенил)-4,5-диметилксазол.

К раствору ацетилметилкарбинола (379 мг, 4 ммоль) и 4-DMAP (125 мг, 1 ммоль) в ДХМ (25 мл) при КТ под аргоном добавляют DCC (1042 мг, 5 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток обрабатывают AcOH (15 мл) и ацетатом аммония (1573 мг, 20 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают в течение 1 ч 30 мин при нагревании с обратным холодильником, затем выдерживают при перемешивании при КТ в течение ночи. Ее затем распределяют между EtOAc и водой. Фазы разделяют и водный слой

еще один раз экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого остатка (1.40 г, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 295.99$.

А.2.126. 2-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 2-(4-бром-2-этоксифенил)оксазола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.25$.

А.2.126.1. 2-(4-Бром-2-этоксифенил)оксазол.

К 4-бром-N-(2,2-диметоксиэтил)-2-этоксифениламиду (550 мг, 1.66 ммоль) при КТ под аргоном добавляют реагент Итона (пентаоксид фосфора, 7.7 мас.% в метансульфоновой кислоте) (13.6 мл, 6.62 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при 145°C в течение 6 ч, используя предварительно нагретую плиту, затем нагревание прекращают и РС дают охладиться до КТ в течение ночи. РС выливают на смесь лед-вода, полученную в результате смесь перемешивают в течение 30 мин и затем экстрагируют с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде черного масла (475 мг, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268.1$.

А.2.126.2. 4-Бром-N-(2,2-диметоксиэтил)-2-этоксифениламид.

4-Бром-2-этоксифенилуксусную кислоту (500 мг, 2 ммоль) растворяют в ДМФА (14 мл) при КТ под аргоном. Полученный в результате раствор охлаждают до 0°C и добавляют гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (587 мг, 3 ммоль), гидрат НОВТ (461 мг, 3 ммоль) и DIPEA (1.37 мл, 8 ммоль). РС перемешивают 5 мин при 0°C, затем дают нагреться до КТ и добавляют диметилацеталь аминоацетальдегида (0.242 мл, 2.2 ммоль) и затем 4-DMAP (62.3 мг, 0.5 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение ночи, затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют в EtOAc, промывают 0.1н. HCl, водн. насыщ. раствором NaHCO_3 , водой, соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка (550 мг, 83%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.11$.

А.2.127. 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-2-карбоновая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.1, исходя из 3-(2,2,2-трифторэтоксифенил)-2-карбоновой кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; без ионизации.

А.2.127.1. 3-(2,2,2-Трифторэтоксифенил)-2-карбоновая кислота.

К раствору 3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты (678 мг, 4.64 ммоль) в сухом ДМФА (11 мл) при 0°C порциями добавляют NaN (60% суспензия в масле, 408 мг, 10.2 ммоль). После того, как выделение газа завершится, по каплям добавляют 2,2,2-трифторэтанол (0.391 мл, 5.1 ммоль). После 10 мин выдерживания при 0°C РС нагревают при 90°C в течение ночи. Затем ее охлаждают до 0°C, гасят водой и концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между водой и EtOAc. Водный слой повторно два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные орг. фазы промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью ФХ (Н:ЕЕ, от 100:0 до 70:30), получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (365 мг, 35%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.67$ мин, без ионизации.

А.2.128. Метил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из метил 4-бром-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензоата.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361.13$.

А.2.128.1. Метил 4-бром-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензоат.

Раствор метил 4-бром-2-гидроксибензоата (300 мг, 1.3 ммоль) и K_2CO_3 (549 мг, 3.9 ммоль) в ДМФА (6 мл) обрабатывают 1,1,1-трифтор-2-йодэтаном (0.384 мл, 3.9 ммоль). Смесь затем перемешивают при 150°C в течение ночи, охлаждают до КТ и обрабатывают водой, экстрагируют с помощью ДХМ и концентрируют, получая сырое указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (186 мг, 46%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин, без ионизации.

А.2.129. 3-(2-Этоксифенил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.06$.

А.2.129.1. 3-(4-Бром-2-этоксифенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он.

Раствор (Z)-4-бром-2-этокси-N'-гидроксибензимидамида (1.395 г, 5.38 ммоль), 1,1'-карбонил-диимидазола (1.31 г, 8.08 ммоль) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1.23 мл, 8.08 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивают при 90°C в течение 4 ч 30 мин. После достижения КТ, продукт осаждают при добавлении 1 М HCl. Диоксан частично упаривают с помощью потока N₂ и затем отфильтровывают твердое вещество в вакууме и промывают его водой.

Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (1.375 г, 90%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин, $[M+MeCN]^+ = 325.89$.

А.2.129.2. (Z)-4-Бром-2-этокси-N'-гидроксибензимидамид.

Суспензию 4-бром-2-этоксibenзонитрила (1.50 г, 6.5 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (913 мг, 13 ммоль) и NaHCO₃ (1.365 г, 16.3 ммоль) в воде (1.32 мл) и EtOH (26.6 мл) перемешивают в запаянной трубке при 90°C в течение 3 ч. После достижения КТ продукт осаждают из реакционной смеси при добавлении воды. Твердое вещество отфильтровывают в высоком вакууме, промывают водой и некоторым количеством Et₂O. Первую партию чистого указанного в заголовке соединения (947 мг), таким образом, получают в виде белого твердого вещества. Фильтрат экстрагируют с помощью AcOEt. Органический слой два раза промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/AcOEt 5:5), получая другую партию чистого указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (448 мг), которую объединяют с первой партией, полученной ранее после операции осаждения. Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (1.395 г, 83%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.53$ мин, $[M+H]^+ = 259.03$.

А.2.130. 2-(3-Этокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)уксусная кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 2-(5-бром-3-этокситиофен-2-ил)уксусной кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 333.06$.

А.2.130.1. 2-(5-Бром-3-этокситиофен-2-ил)уксусная кислота.

К раствору 2-(3-этокситиофен-2-ил)уксусной кислоты (205 мг, 1.1 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют порциями N-бромсукцинимид (237 мг, 1.32 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение ночи. Добавляют N-бромсукцинимид (237 мг, 1.32 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждают до КТ. Смесь обрабатывают 1н. HCl (5 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄ и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/ДХМ от 1:0 до 0:1), получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (0.195 г, 67%).

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.47$ мин, $[M-H]^+ = 262.95$.

А.2.130.2. 2-(3-Этокситиофен-2-ил)уксусная кислота.

В EtOH (3.76 мл, 64.5 ммоль) при 0°C при перемешивании и в атм. N₂ осторожно добавляют натрий (65.2 мг, 2.84 ммоль). Затем добавляют CuO (51.3 мг, 0.645 ммоль) и KI (21.4 мг, 0.129 ммоль) и затем 2-(3-бромтиофен-2-ил)уксусную кислоту (300 мг, 1.29 ммоль). PC перемешивают в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч, затем при 130°C в течение 1 ч и при 150°C в течение 1 ч. Смесь выливают в 2н. HCl (5 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄ и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (Hept/ДХМ от 1:0 до 0:1), получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (1.395 г, 83%).

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.35$ мин, $[M-H]^+ = 185.10$.

А.2.131. 4-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-(4-бром-2-метоксифенил)-1Н-имидазола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 301.19$.

А.2.131.1. 4-(4-Бром-2-метоксифенил)-1Н-имидазол.

Смесь 2-бром-1-(4-бром-2-метоксифенил)этан-1-она (2.30 г, 7.47 ммоль) в формамиде (25 мл, 314 ммоль) перемешивают при 165°C в течение 8 ч, затем охлаждают до КТ, разбавляют EtOAc и промывают насыщ. водн. NaHCO₃ и соляным раствором. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept->100% AcOEt), получая продукт в виде клейкого бежевого твердого вещества, которое далее растирают с некоторым количеством гептана, получая бежевый порошок (0.84 г, 44%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин, $[M+H]^+ = 253.09$.

А.2.131.2. 2-Бром-1-(4-бром-2-метоксифенил)этан-1-он.

Раствор 1-(4-бром-2-метоксифенил)этан-1-она (3.04 г, 13.3 ммоль) и бромида меди(II) (4.50 г, 19.9 ммоль) в EtOAc (30 мл) перемешивают при 100°C в течение ночи. После достижения КТ PC выливают на ледяную воду. Двухфазную смесь фильтруют, затем pH доводят до требуемого значения насыщ. водн. NaHCO₃ и фазы разделяют. Органический слой промывают два раза соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают. Остаток растирают с MeOH, отфильтровывают и сушат в вакууме (коричневое твердое вещество, 2.40 г, 59%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин, без ионизации.

А.2.132. Метил 1-этил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из метил 1-этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1Н-пиразол-5-карбоксилата.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.54$ мин; $[M+H]^+ = 199.26$ (масса бороновой кислоты в результате гидролиза боро-ната при ЖХМС).

А.2.132.1. Метил 1-этил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

К раствору метил 2-этил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксилата (814 мг, 4.54 ммоль) и N-фенил-бис-(трифторметансульфонимида) (2153 мг, 5.91 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляют ТЕА (6.32 мл, 45.4 ммоль). РС перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 1 ч. РС концентрируют при пониженном давлении, остаток очищают с помощью ФХ (Hept:EtOAc от 1:0 до 9:1), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветной жидкости (1.061 г, 77%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин, без ионизации.

А.2.132.2. Метил 2-этил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

К раствору диметил ацетилендикарбоксилата (1.75 мл, 14.1 ммоль) в толуоле (20 мл) и AcOH (20 мл) при 0°C добавляют этилгидразин оксалат (2.00 г, 12.8 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч, и охлаждают до КТ. Ее концентрируют в вакууме, распределяют между EtOAc и насыщ. $NaHCO_3$. Органический слой промывают насыщ. $NaHCO_3$ и соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтой пасты (863 мг, 40%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.57$ мин, $[M+H]^+ = 171.03$.

А.2.133. 5-(2-Метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)изоксазол-3-ол.

К перемешиваемому раствору 5-(4-бром-2-метоксифенил)изоксазол-3-ола (158 мг, 0.585 ммоль) в сухом ТГФ (4 мл) при -78°C под азотом по каплям добавляют бутиллитий (1.6 М в гексане, 1.1 мл, 1.76 ммоль). РС перемешивают при -78°C в течение 25 мин, затем по каплям добавляют сложный пинаколовый эфир изопропоксибороновой кислоты (0.418 мл, 2.05 ммоль) и РС перемешивают при -78°C в течение 45 мин, затем при КТ в течение 40 мин. РС гасят насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой промывают два раза соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept->Hept/EtOAc от 9:1 до 8:2), получая ожидаемый продукт в виде белого твердого вещества (42 мг, 23%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 318.14$.

А.2.133.1. 5-(4-Бром-2-метоксифенил)изоксазол-3-ол.

HCl конц. (6.8 мл) по каплям добавляют при КТ к перемешиваемой суспензии 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамида (284 мг, 0.763 ммоль) в MeOH (1.7 мл). РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. Добавляют воду (4 мл) и осадок отфильтровывают, промывают 1.2 мл воды, получая ожидаемый продукт в виде белого твердого вещества (169 мг, 82%)

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин, $[M+H]^+ = 271.99$.

А.2.133.2. 3-(4-Бром-2-метоксифенил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамид.

К раствору этил 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксопропаноата (971 мг, 1.33 ммоль) в сухом NMP (15.7 мл) последовательно добавляют О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксиламин (512 мг, 4.19 ммоль) и DMAP (433 мг, 3.55 ммоль) при КТ. РС нагревают до 115°C и перемешивают в течение ночи, затем охлаждают до КТ. Смесь распределяют между 40 мл HCl 0.5 М (pH 2) и 40 мл EtOAc. Органический слой три раза промывают 40 мл насыщ. NaCl. Водный слой повторно экстрагируют с помощью 40 мл EA. Органические слои объединяют, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept-EtOAc), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (301 мг, 25%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин, $[M+H]^+ = 373.98$.

А.2.133.3. Этил 3-(4-бром-2-метоксифенил)-3-оксопропаноат.

1-(4-Бром-2-метоксифенил)этанон (1.00 г, 4.37 ммоль) растворяют в диэтилкарбонате (5.6 мл, 46.2 ммоль). Осторожно добавляют NaN (66% суспензия в масле, 384 мг, 9.6 ммоль). РС перемешивают в течение ночи при КТ. Осторожно добавляют воду и смесь два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Органические слои промывают водой, соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept-EtOAc), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (933 мг, 71%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин, $[M+H]^+ = 303.01$.

А.2.134. 1,5-Диметил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-(4-бромфенил)-1,5-диметил-1Н-имидазола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 299.19$.

А.2.134.1. 4-(4-Бромфенил)-1,5-диметил-1Н-имидазол.

К перемешиваемому раствору 5-метил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-имидазола (100 мг, 0.422 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0°C под азотом добавляют NaN (60% суспензия в масле, 25.3 мг, 0.633 ммоль). РС перемешивают при 0°C в течение 15 мин, затем добавляют йодметан

(0.032 мл, 0.506 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 2 ч. Ее гасят насыщ. водн. NH_4Cl и экстрагируют с помощью AcOEt . Органический слой два раза промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение (соотношение региоизомеров 4:1) в виде бежевого твердого вещества (99 мг, 93%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251.10$.

А.2.135. 3-(5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)оксетан-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.1, исходя из 3-(тиофен-2-ил)оксетан-3-ола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; без ионизации.

А.2.135.1. 3-(Тиофен-2-ил)оксетан-3-ол.

К раствору 2-бромтиофена (0.0594 мл, 0.601 ммоль) в Et_2O (2.1 мл), охлажденному до -78°C , добавляют бутиллитий (1.6 М в гексане, 0.45 мл, 0.721 ммоль). РС перемешивают при -78°C в течение 1 ч, затем по каплям добавляют 3-оксетанон (0.0533 мл, 0.902 ммоль) в Et_2O (0.7 мл) и РС перемешивают при -78°C , и дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 2 ч. Раствор разбавляют водой, водный слой три раза экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (от Hept до Hept/EtOAc 8:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (62 мг, 66%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.49$ мин, без ионизации.

А.2.136. 3-(3-Метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)оксетан-3-ол.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.1, исходя из 3-(3-метокситиофен-2-ил)оксетан-3-ола.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 295.12$.

А.2.136.1. 3-(3-Метокситиофен-2-ил)оксетан-3-ол.

К перемешиваемому раствору 3-метокситиофена (1.00 г, 8.58 ммоль) и N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамина (1.55 мл, 10.3 ммоль) в Et_2O (30 мл) по каплям добавляют бутиллитий (1.6 М в гексане, 6.4 мл, 10.3 ммоль) при 0°C . РС перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем по каплям добавляют 3-оксетанон (0.761 мл, 12.9 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 35 мин, затем разбавляют водой, водный слой три раза экстрагируют EtOAc и объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (от Hept до Hept/EtOAc 8:2) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1-123 г, 70%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.53$ мин; $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 169.04$.

А.2.137. 2-(5-(3-Метоксиоксетан-3-ил)тиофен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.1, исходя из 3-метокси-3-(тиофен-2-ил)оксетана.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; без ионизации.

А.2.137.1. 3-Метокси-3-(тиофен-2-ил)оксетан.

К раствору 3-(тиофен-2-ил)оксетан-3-ола (А.2.135.1) (242 мг, 1.55 ммоль) в ДМФА (12.1 мл) при 0°C добавляют NaN (60% дисперсия в минеральном масле, 0.062 мг, 1.86 ммоль) и РС перемешивают в течение 1 ч при 0°C . Добавляют йодметан (0.145 мл, 2.32 ммоль) и РС перемешивают и контролируют протекание реакции с помощью ЖХМС/ТСХ до ее завершения. Добавляют EtOAc и РС промывают раствором NaHCO_3 . Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (от Hept до Hept/EtOAc 9:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (187 мг, 71%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.67$ мин; без ионизации.

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.3, описанного выше, синтезируют следующие производные бороновой кислоты исходя из соответствующих коммерчески доступных галогенидов (см. табл. 7).

Таблица 7

Производные бороновой кислоты А.2.138 - А.2.144

№	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
А.2.138.	3-Метокси-6-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол	0.86 (А)	275.21
А.2.139.	1-Метил-7-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4-дигидрохиназолин-2(1Н)-он	0.80 (А)	289.18
А.2.140.	2-Метил-6-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-он	0.76 (А)	275.23
А.2.141.	1-Метил-6-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-он	0.77 (А)	275.27
А.2.142.	3-(Этилтио)-5-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота	0.42 (Е)	307.15
А.2.143.	5-(4-(4,4,5,5-Тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-[1,2,3]триазол	0.80 (А)	272.26
А.2.144.	3-(2-Этокси-4-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пропановая кислота	0.87 (А)	321.18

А.2.145. Этил 2-(3-оксо-6-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-индазол-1-ил)ацетат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 3-(3-бром-5-этоксифенокси)пропановой кислоты.

ЖХ-МС Е: t_R = 0.49 мин; [M-H]⁺ = 335.14.

А.2.145.1. 3-(3-Бром-5-этоксифенокси)пропановая кислота.

К смеси 6-бром-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-она (1.00 г, 4.69 ммоль), карбоната калия (1.97 г, 14.1 ммоль) и ДМФА (16 мл) добавляют этилбромацетат (0.557 мл, 4.69 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 60 ч. РС выливают в воду (260 мл), подкисляют 2н. HCl и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в ДХМ, получая белый осадок, соответствующий непрореагировавшему 6-бром-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-ону и фильтрат дополнительно очищают с помощью ФХ (гептан/АсОEt 6:4), получая ожидаемый продукт в виде белого твердого вещества (744 мг, 26%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.74 мин; [M+H]⁺ = 300.91.

А.2.146. 3-(3-Этокси-5-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 3-(4-бром-3-этоксифенокси)пропановой кислоты.

ЖХ-МС А: t_R = 0.81 мин; [M+H]⁺ = 337.17.

А.2.146.1. 3-(4-Бром-3-этоксифенокси)пропановая кислота.

В микроволновую пробирку загружают 3-бром-5-этоксифенол (600 мг, 2.76 ммоль), H₂O (2 мл), NaOH 32% (0.615 мл, 6.63 ммоль) и 3-хлорпропионовую кислоту (337 мг, 3.04 ммоль). Ее закупоривают и облучают при 120°C в течение 15 мин при высоком уровне энергии. РС разбавляют в воде и pH уменьшают до pH9 посредством 2н. HCl, затем два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Основной водный слой затем подкисляют до pH2 и два раза экстрагируют с помощью EtOAc: объединенные органические экстракты промывают водой, соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (187 мг, 23%).

ЖХ-МС Е: t_R = 0.51 мин; [M-H]⁺ = 287.05.

А.2.147. 3-(2-Этокси-5-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси)пропановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 3-(4-бром-2-этоксифенокси)пропановой кислоты.

ЖХ-МС Е: t_R = 0.45 мин; [M-H]⁺ = 335.18.

А.2.147.1. 3-(4-Бром-2-этоксифенокси)пропановая кислота.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.146.1, исходя из 4-бром-2-этоксифенола.

ЖХ-МС Е: t_R = 0.48 мин; [M-H]⁺ = 287.01.

А.2.148. 2-Этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойная кислота.

Этил 2-этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (960 мг, 2.38 ммоль) растворяют в смеси MeOH/ТГФ (1:1) (10 мл). Добавляют NaOH 10% (4.77 мл, 11.9 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 4 ч, обрабатывают 2н. HCl до достижения кислого pH (<2) и экстрагируют с помощью EtOAc. Полученную в результате органическую фазу сушат над MgSO₄ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (735 мг, 99%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.91 мин; [M+MeCN]⁺ = 352.2.

А.2.148.1. Этил 2-этокси-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетрамтил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоата.

ЖХ-МС А: t_R = 1.10 мин; [M+H]⁺ = 339.26.

А.2.148.2. Этил 4-бром-2-этокси-3-фторбензоат.

К раствору 4-бром-3-фтор-2-гидроксibenзойной кислоты (750 мг, 3.1 ммоль) и K_2CO_3 (1.07 г, 7.74 ммоль) в ДМФА (6 мл), добавляют этилийодид (0.508 мл, 6.35 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 60 ч при КТ. Ее распределяют между ДХМ и соляным раствором. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ, объединенную органику промывают соляным раствором, затем сушат ($MgSO_4$) и концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-оранжевого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.03$ мин; $[M+H]^+ = 291.01$.

А.2.149. 2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамид.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из 4-бром-2-этоксидбензолсульфонамида.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 328.26$.

А.2.149.1. 4-Бром-2-этоксидбензолсульфонамид.

Этилат натрия (0.546 мл, 6.61 ммоль) растворяют в ДМФА (11 мл). По каплям добавляют 4-бром-2-фторбензолсульфонамид (1.20 г, 4.72 ммоль) в ДМФА (5 мл). РС перемешивают при КТ в течение 1 ч, затем температуру повышают до 60°C в течение 2 ч. Добавляют этилат натрия (0.39 мл, 4.72 ммоль) и РС перемешивают еще в течение 1 ч. РС распределяют между EtOAc и водой. Органическую фазу промывают водой и соляным раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и упаривают при пониженном давлении. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (H/EtOAc, от 0:100 до 50:50), получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (841 мг, 64%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; без ионизации.

А.2.150. 5-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-1Н-[1,2,3]триазол.

Азидотриметилсилан (0.136 мл, 0.97 ммоль) добавляют к раствору йодида меди(I) (6.22 мг, 0.0323 ммоль) и 2-(3-этоксид-4-этинилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (176 мг, 0.647 ммоль) в смеси ДМФА/MeOH (9:1) (2 мл) под Ag^I в МВ пробирке. РС перемешивают при 130°C в течение 20 мин в микроволновой печи, затем охлаждают до КТ и фильтруют через 0.45 мкм фильтр Ватмана и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc, от 1:0 до 7:3), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 316.32$.

А.2.150.1. 2-(3-Этоксид-4-этинилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан.

Диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (10% раствор в MeCN, 4.67 мл, 2.06 ммоль) добавляют при КТ к раствору 2-этоксид-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензальдегида (500 мг, 1.72 ммоль) и K_2CO_3 (475 мг, 3.44 ммоль) в MeOH (7 мл) и РС перемешивают при 50°C в течение 2 дней. РС концентрируют, добавляют ДХМ и воду. Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью ДХМ (2×). Объединенные орг. экстракты промывают соляным раствором (1×), сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (Hept/ДХМ, от 0 до 25%), получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (176 мг, 38%).

ЖХ-МС А: $t_R = 1.09$ мин; $[M+H]^+ = 273.36$.

А.2.151. Метил (Е)-3-(3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)акрилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.1, исходя из метил (Е)-3-(3-этоксидтиофен-2-ил)акрилата.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 339.14$.

А.2.151.1. Метил (Е)-3-(3-этоксидтиофен-2-ил)акрилат.

Суспензию 3-этоксидтиофен-2-карбальдегида (2.90 г, 18.6 ммоль), метилбромацетата (3.07 мл, 33.4 ммоль) и трифенилфосфина (7.305 г, 27.8 ммоль) в водн. насыщенном $NaHCO_3$ (100 мл) перемешивают при КТ в течение 5 ч. Добавляют ТГФ (30 мл) и РС перемешивают в течение ночи при КТ. Ее затем два раза экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (Hept/EtOAc 9:1), получая указанное в заголовке соединение в виде темно-оранжевого масла (2.9 г, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+MeCN]^+ = 198.26$.

А.2.152. 3-(3-Этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)пропановая кислота.

К раствору метил (Е)-3-(3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)акрилата [А.2.151.] (250 мг, 0.786 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют Pd/C 5%, влажн. (50 мг). Затем сосуд инерттизируют N_2 и продувают H_2 . Смесь помещают в автоклав и перемешивают в течение ночи при КТ под H_2 давлением 4 бар, затем в течение 1 дн. при 50°C под H_2 давлением 4 бар. После фильтрования через фильтр Ватмана добавляют 10% NaOH (1.18 мл, 11.8 ммоль) и РС перемешивают в течение 1 ч при КТ. Ее затем обрабатывают 2н. HCl до достижения pH<1 и два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой сушат над $MgSO_4$ и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-желтого масла (287 мг, 74%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 327.09$.

А.2.153. 3-Этоксид-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклобут-3-ен-1,2-дион.

3-Этоксид-4-(трибутилстаннил)циклобут-3-ен-1,2-дион (335 мг, 0.807 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 4-йодфенилбороновой кислоты (298 мг, 0.904 ммоль) растворяют в ДМФА (4 мл) при барботировании N_2 в течение 5 мин. Добавляют транс-бензил(хлор-)бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (36.7 мг, 0.0484 ммоль) и CuI (15.4 мг, 0.0807 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч, затем фильтруют через стеклянный микроволоконный фильтр, концентрируют в вакууме и очищают с помощью ФХ (Н:EtOAc от 100:0 до 80:20), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (127 мг, 48%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+MeCN]^+ = 370.07$.

А.2.154. Этил 2-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-оксоацетат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.3, исходя из этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)-2-оксоацетата.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 349.19$.

А.2.154.1. Этил 2-(4-бром-2-этоксифенил)-2-оксоацетат.

К раствору 2-(4-бром-2-гидроксифенил)-2-оксоуксусной кислоты (1.00 г, 3.88 ммоль) и K_2CO_3 (1.605 г) в ДМФА (10 мл) добавляют йодэтан (0.799 мл, 9.69 ммоль) и РС перемешивают при 50°C в течение 2 дней. Добавляют K_2CO_3 (1.605 г, 11.6 ммоль) и йодэтан (0.799 мл, 9.69 ммоль) и РС перемешивают при 60°C в течение 20 ч. РС фильтруют, промывают ДХМ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (Непт/EtOAc, от 1:0 до 4:1), получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (0.921 г, 79%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 303.03$.

А.2.155. Метил 3-(3-изопропокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)пропаноат.

В сухую 20 мл микроволновую пробирку под аргоном добавляют метил 3-(3-изопропокситиофен-2-ил)пропаноат (476 мг, 1.88 ммоль), бис-(пинаколато)дифтор (389 мг, 1.5 ммоль), димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (62.2 мг, 0.0938 ммоль), и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридил (40.3 мг, 0.15 ммоль) в циклогексане (15 мл) и РС нагревают при 125°C в течение 15 мин в микроволновой печи. Смесь промывают 2н. HCl, фильтруют через 0.45 мкм фильтр Ватмана, промывают ДХМ и концентрируют. Очистка с помощью ФХ (Непт/EtOAc, от 1:0 до 4:1) дает указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (518 мг, 78%).

ЖХ-МС А: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 355.22$.

А.2.155.1. Метил 3-(3-изопропокситиофен-2-ил)пропаноат.

К раствору метил (Е)-3-(3-изопропокситиофен-2-ил)акрилата (870 мг, 3.84 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляют Pd/C 10%, влажн. (200 мг). Затем сосуд инертизируют N_2 и продувают H_2 . Смесь перемешивают под H_2 давлением 5 бар. Смесь фильтруют через 0.45 мкм фильтр Ватмана, промывают и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (2.9 г, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 229.26$.

А.2.155.2. Метил (Е)-3-(3-изопропокситиофен-2-ил)акрилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.151.1, исходя из 3-изопропокситиофен-2-карбальдегида.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.02$ мин; $[M+H]^+ = 339.14$.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 227.18$.

А.2.156. Этил 3-этоксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.155, исходя из этил 3-этоксид-1Н-пиррол-2-карбоксилата.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 310.28$.

А.2.157. Метил 3-(N-этил-2,2,2-трифторацетамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.155, исходя из метил 3-(N-этил-2,2,2-трифторацетамидо)тиофен-2-карбоксилата.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; без ионизации.

А.2.157.1. Метил 3-(N-этил-2,2,2-трифторацетамидо)тиофен-2-карбоксилат.

К раствору метил 3-(2,2,2-трифторацетамидо)тиофен-2-карбоксилата (330 мг, 1.3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляют K_2CO_3 (450 мг, 1.95 ммоль) и йодэтан (0.159 мл, 1.95 ммоль). РС перемешивают в течение ночи при КТ. Ее затем гасят водой и экстрагируют с помощью ДХМ. Органический слой промывают два раза соляным раствором, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Непт/EtOAc, от 0 до 15%), получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (510 мг, 100%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+MeCN]^+ = 323.00$.

В. Получение примеров.

Общая методика А. Сочетание Сузуки с $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (II) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (III) (0.18 ммоль) и 2 М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) в этаноле (3 мл) продувают аргоном, добавляют тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (0.0075 ммоль) и РС нагревают при 90°C в течение ночи. Альтернативно, реакцию можно выполнить в микроволновом аппарате, при 120°C в течение 15-30 мин. РС фильтруют через 0.45 мкм стеклянный микроволоконный фильтр, промывают смесью EtOH/MeCN и ДМФА. Фильтрат очищают либо с помощью препаративной ВЭЖХ, либо с помощью ФХ. Альтернативно, ее разбавляют водой, при необходимости, pH доводят до требуемого значения и экстрагируют с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Общая методика В: Сочетание Сузуки с $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ с последующим гидролизом сложного эфира.

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (II) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (III) (0.18 ммоль) и 2 М K_2CO_3 (0.3 мл, 0.6 ммоль) в EtOH (3 мл) продувают аргоном, добавляют $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.0075 ммоль) и РС нагревают при 90°C в течение ночи. Альтернативно, реакцию можно выполнить в микроволновом аппарате при 120°C в течение 15-30 мин. Добавляют NaOH (32% раствор, 0.5 мл) и РС перемешивают при КТ в течение 2-20 ч или при 90°C в течение 0.5-20 ч. Ее затем фильтруют через 0.45 мкм стеклянный микроволоконный фильтр, промывают EtOH и водой. Фильтрат очищают либо непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ, либо разбавляют 1н. HCl и экстрагируют 3× с помощью EtOAc . Объединенные органические экстракты сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Общая методика С. Сочетание Сузуки с $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ с последующим гидролизом сложного эфира.

Смесь соответствующего пиримидингалогенидного производного (II) (0.15 ммоль), соответствующего производного бороновой кислоты (III) (0.18-0.3 ммоль) и Cs_2CO_3 (0.75 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (0.5 мл) продувают аргоном, добавляют комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) с ДХМ (0.015 ммоль) и РС нагревают при 80°C в течение ночи. Добавляют NaOH (32% раствор, 0.5 мл) и РС перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Ее затем фильтруют через 0.45 мкм стеклянный микроволоконный фильтр, промывают EtOH и водой. Фильтрат очищают либо непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ, либо разбавляют 1н. HCl и экстрагируют 3× с помощью EtOAc . Объединенные органические экстракты сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ или с помощью ФХ.

Соединения примеров 1-745, перечисленные в табл. 8, получают путем применения одной из вышеупомянутых методик А, В или С к пиримидингалогенидным производным А.1.1 - А.1.67 в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.2.1 - А.2.97.

Таблица 8

Примеры 1-745

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1	[6-(4-Аминофенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.73 (C)	376.3
2	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метокситиазол-4-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	1.07 (C)	414.3
3	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метокситиазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.95 (C)	414.3
4	[6-(4-Аминофенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.67 (C)	392.3
5	3-Хлор-5-{6-[2-(2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.13 (C)	413.2
6	3-Этил-5-{6-[2-(2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.11 (C)	407.3
7	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.83 (C)	401.3
8	[6-(1Н-Бензонмидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.56 (C)	399.3
9	[6-(2,3-Дигидро-1Н-индо-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.77 (C)	402.4
10	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индо-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.83 (C)	400.3
11	[6-(2,3-Дигидро-1Н-индо-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.78 (C)	402.4
12	[6-(2,3-Дигидро-1Н-индо-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.68 (C)	400.4
13	(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилфенил)-метанол	0.68 (C)	403.4
14	3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.25 (C)	465.2
15	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.72 (A)	404.95
16	(2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.82 (C)	423.3
17	(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.76 (C)	407.3
18	3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.88 (A)	445.0
19	3-Хлор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.19 (C)	445.3
20	(2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.97 (C)	425.3
21	(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.90 (C)	409.4
22	(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилфенил)-метанол	0.80 (C)	405.4

23	3-Хлор-5- $\{6-[2-(4\text{-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота	0.81 (A)	443.1
24	$[6-(4\text{-Аминометил-3-фторфенил})\text{-пиримидин-4-ил}]\text{-}[2-(4\text{-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этил}]\text{-амин}$	0.53 (C)	406.4
25	4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензамид	0.79 (C)	404.3
26	4- $\{6-[2-(2,4\text{-Диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-этилбензойная кислота	0.93 (C)	415.4
27	(2-Хлор-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-метанол	0.89 (C)	441.3
28	(2-Фтор-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-метанол	0.82 (C)	425.3
29	2-Хлор-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота	1.04 (C)	439.3
30	(4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метоксифенил)-метанол	0.81 (C)	421.4
31	4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилбензойная кислота	0.93 (C)	419.4
32	(4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метилфенил)-метанол	0.73 (C)	421.4
33	2-Этилсульфанил-4- $\{6-[2-(2\text{-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота	0.96 (C)	433.3
34	2,6-Дифтор-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенол	0.91 (C)	429.3
35	4- $\{6-[2-(2,4\text{-Диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -2-метоксибензойная кислота	0.86 (C)	417.3
36	(2-Метокси-4- $\{6-[2-(4\text{-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-метанол	0.70 (C)	419.4
37	4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензолсульфоновая кислота	0.83 (C)	441.3
38	3-Хлор-5- $\{6-[2-(6\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота	1.11 (C)	461.3
39	(4- $\{6-[2-(4\text{-Метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-мочевина	0.60 (C)	417.3
40	(4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -фенил)-мочевина	0.70 (C)	419.4
41	2-Амино-4- $\{6-[2-(7\text{-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота	0.84 (C)	420.3
42	4- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензамид	0.72 (C)	420.3
43	5- $\{6-[2-(2\text{-Цианоиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.66 (A)	433.9
44	3-Хлор-5- $\{6-[2-(4,6\text{-дихлор-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.31 (C)	481.2
45	5- $\{6-[2-(7\text{-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -3-метилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.14 (C)	425.3
46	4- $\{6-[2-(4\text{-Хлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -бензойная кислота (*1)	0.97 (C)	425.3
47	3-Фтор-5- $\{6-[2-(7\text{-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.16 (C)	429.3
48	3-Фтор-5- $\{6-[2-(6\text{-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.14 (C)	429.3
49	3-Фтор-5- $\{6-[2-(4\text{-метокси-2-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.02 (C)	427.3
50	3-Этокси-5- $\{6-[2-(2\text{-метилиндо-1-ил})\text{-этиламино}]\text{-пиримидин-4-ил}\}$ -тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.03 (C)	423.3

51	5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.99 (C)	423.3
52	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(3-метил-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.86 (C)	415.4
53	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.91 (C)	415.4
54	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.64 (C)	415.4
55	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-хиноксалин-6-илпиримидин-4-ил]-амин	0.75 (A)	413.20
56	[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.67 (C)	433.3
57	[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.61 (C)	417.3
58	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.76 (C)	417.3
59	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индо-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.87 (C)	418.4
60	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метилбензооксазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.80 (C)	414.4
61	5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндо-2-он	0.72 (C)	416.3
62	[6-(2,3-Дигидро-1Н-индо-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.72 (C)	418.4
63	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индо-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.78 (C)	416.3
64	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндо-2-он	0.73 (C)	416.3
65	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.81 (C)	414.3
66	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2,3-дигидро-1Н-индо-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.77 (C)	434.3
67	[6-(2,3-Дигидро-1Н-индо-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.72 (C)	418.4
68	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индо-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.78 (C)	416.3
69	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.63 (C)	427.4
70	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.86 (C)	427.4
71	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.65 (C)	427.4
72	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.64 (C)	427.4
73	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.99 (C)	427.4
74	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидро-2Н-бензо[d]имидазол-2-он	0.64 (C)	433.3
75	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил]-амин	0.74 (C)	425.4
76	{6-[4-(1Н-Имидазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.55 (C)	425.4
77	{6-[4-(1Н-Имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.53 (C)	425.4
78	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.85 (C)	425.4

79	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.90 (C)	429.3
80	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.64 (C)	447.3
81	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.59 (C)	431.4
82	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.91 (C)	447.3
83	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.84 (C)	431.4
84	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изотиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.80 (A)	444.10
85	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-тиазол-4-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.98 (C)	444.3
86	рац-5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метил-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.72 (C)	428.4
87	5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метил-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.73 (C)	428.4
88	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндо-2-он	0.67 (C)	432.4
89	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метилбензооксазол-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.87 (C)	432.4
90	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.73 (C)	432.4
91	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндо-2-он	0.67 (C)	432.3
92	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индо-6-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.82 (C)	434.3
93	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндо-2-он	0.77 (C)	434.3
94	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-3-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.79 (A)	428.24
95	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метил-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.87 (C)	430.4
96	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метил-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.86 (C)	430.4
97	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-оксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.96 (C)	428.4
98	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-тиазол-4-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.85 (C)	442.3
99	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.79 (C)	428.4
100	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.67 (C)	426.4
101	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-метанол (*2)	0.70 (C)	413.3
102	4-{6-[2-(4,6-Дифтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	0.81 (A)	479.19
103	3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.20 (C)	439.3
104	3-Этил-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.17 (C)	439.3
105	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.02 (C)	439.3
106	4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензойная кислота (*1)	0.98 (C)	439.3

107	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.05 (C)	441.3
108	5-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.11 (C)	457.3
109	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.84 (C)	421.3
110	3-Этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.06 (C)	437.3
111	5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.15 (C)	461.2
112	3-Фтор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.07 (C)	445.3
113	3-Фтор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.06 (C)	445.3
114	3-Хлор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.13 (C)	461.2
115	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидробензоимидазол-2-он	0.63 (A)	433.08
116	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфоная кислота	0.75 (C)	457.3
117	3-Этокси-5-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	1.01 (C)	453.3
118	2-Этил-4-{6-[2-(4-этил-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.99 (C)	429.4
119	2-Изобутил-4-{6-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.00 (C)	429.4
120	4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	0.99 (C)	429.4
121	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота	0.97 (C)	437.4
122	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота	0.96 (C)	437.4
123	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота	0.99 (C)	453.3
124	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.88 (C)	435.4
125	4-{6-[2-(7-Фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.00 (C)	433.4
126	2-Бром-5-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.14 (C)	501.2
127	(2-Этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.76 (C)	433.4
128	4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.94 (C)	431.4
129	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксибензойная кислота	0.91 (C)	435.4
130	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-метанол	0.75 (C)	437.4
131	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота	0.83 (C)	451.3
132	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-мочевина	0.64 (C)	435.4

133	(6-Изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.63 (A)	380.21
134	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.90 (C)	438.3
135	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензолсульфонамид	0.90 (C)	454.3
136	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.91 (C)	434.4
137	4-{6-[2-(7-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота	1.00 (C)	450.3
138	4-{6-[2-(2-Цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.88 (C)	428.4
139	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензолсульфонамид	0.76 (C)	452.3
140	4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.05 (C)	443.4
141	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-метилсульфанилбензойная кислота	1.17 (C)	505.2
142	2-Хлор-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилсульфанилбензойная кислота	1.19 (C)	521.2
143	4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.11 (C)	467.3
144	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.03 (C)	451.4
145	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.02 (C)	451.4
146	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	1.13 (C)	481.3
147	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.05 (C)	447.4
148	4-{6-[2-(7-Фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.06 (C)	447.4
149	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	1.19 (C)	501.3
150	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилсульфанилбензойная кислота	0.78 (A)	501.07
151	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.78 (A)	485.17
152	4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.05 (C)	469.3
153	4-{6-[2-(5,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.12 (C)	485.3
154	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.98 (C)	453.3
155	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота	0.98 (C)	485.3
156	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота	0.90 (C)	469.3
157	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.06 (C)	465.4
158	2-Этоксibenзойная кислота-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.99 (C)	449.4
159	(2-Этоксibenзойная кислота-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-метанол	0.81 (C)	451.4

160	2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.90 (C)	465.3
161	[6-(3-Фтор-4-метансульфонилфенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	1.04 (C)	473.3
162	5-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.82 (A)	473.10
163	4-{6-[2-(7-Циано-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота	0.92 (C)	441.4
164	[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.67 (C)	401.3
165	4-{6-[2-(2-Цианоиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.00 (C)	440.4
166	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфонамид	1.06 (C)	476.3
167	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота	0.96 (C)	452.4
168	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксэтил)-бензамид	0.77 (C)	448.4
169	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклопропилбензойная кислота (*1)	0.97 (C)	447.3
170	2-Этиламино-4-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.87 (C)	446.4
171	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензолсульфонамид	0.83 (C)	470.3
172	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфонамид	0.95 (C)	490.3
173	2-Циклопропил-4-{6-[2-(4,7-дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.96 (C)	449.3
174	2-Циклопропил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.98 (C)	445.4
175	2-Циклопропил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.84 (C)	443.4
176	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.67 (C)	445.4
177	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.77 (A)	441.28
178	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.74 (A)	441.00
179	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.93 (C)	441.4
180	{6-[4-(3-Аминоизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.77 (C)	441.4
181	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-морфолин-4-илтиазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.90 (C)	469.4
182	3-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.74 (A)	445.08
183	6-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота	0.80 (C)	445.3
184	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.83 (C)	445.3
185	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.97 (C)	445.3
186	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.83 (C)	445.4
187	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.95 (C)	447.3

188	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.58 (C)	443.4
189	{6-[4-(3-Аминоизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.89 (C)	443.4
190	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.91 (C)	443.4
191	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.58 (A)	443.02
192	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.60 (C)	443.4
193	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.79 (C)	443.4
194	3-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.84 (C)	443.3
195	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.05 (C)	458.4
196	рац-3-Этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.78 (C)	442.4
197	2-Этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.79 (C)	442.4
198	5-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индо-2-карбоновая кислота	0.87 (C)	480.3
199	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1,3-дигидроиндол-2-он	0.72 (C)	450.3
200	5-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-изоксазол-3-ол	0.73 (A)	444.08
201	5-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индо-2-карбоновая кислота	0.83 (C)	460.3
202	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-оксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.88 (C)	444.4
203	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.78 (C)	446.4
204	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.79 (C)	446.4
205	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изотиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.79 (A)	460.22
206	2-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.93 (C)	444.4
207	рац-3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.91 (C)	444.4
208	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.73 (C)	444.4
209	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота (*1)	0.90 (C)	434.4
210	4-{6-[2-(7-Хлор-6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.78 (A)	483.08
211	4-{6-[2-(4-Фтор-2,7-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота (*1)	0.92 (C)	434.4
212	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота (*1)	0.98 (C)	450.3
213	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота (*1)	0.78 (C)	432.4
214	2-Амино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.77 (C)	434.3

215	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-метокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.77 (C)	457.3
216	3-Этокси-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.98 (C)	453.3
217	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.06 (C)	467.3
218	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота (*1)	0.97 (C)	437.3
219	2-Этил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.96 (C)	433.4
220	2-Этил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.98 (C)	433.4
221	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.12 (C)	487.2
222	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.10 (C)	473.3
223	2-Этил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.84 (C)	431.4
224	5-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.83 (A)	471.07
225	5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.19 (C)	471.3
226	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.91 (C)	471.3
227	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.12 (C)	455.3
228	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.13 (C)	455.3
229	3-Этокси-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.10 (C)	455.3
230	3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.11 (C)	455.3
231	3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.12 (C)	455.3
232	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксибензойная кислота (*1)	0.90 (C)	435.3
233	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилбензойная кислота (*1)	0.85 (C)	435.3
234	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.99 (C)	451.3
235	5-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.07 (C)	459.3
236	5-{6-[2-(6,7-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.21 (C)	491.3
237	5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.16 (C)	475.3
238	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.22 (C)	491.3
239	5-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.15 (C)	475.3

240	5-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.15 (C)	475.3
241	3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*2)	1.22 (C)	439.3
242	5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этилтиофен-2-карбоновая кислота (*2)	1.24 (C)	459.3
243	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота (*1)	0.97 (C)	452.4
244	2-Этиламино-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.96 (C)	448.4
245	2-Этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.98 (C)	448.4
246	2-Этиламино-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.99 (C)	448.4
247	2-Этиламино-4-{6-[2-(7-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.91 (C)	446.4
248	2-Этиламино-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.85 (C)	446.4
249	5-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.81 (A)	465.86
250	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота (*1)	0.90 (C)	466.3
251	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота (*1)	0.84 (C)	450.4
252	4-{6-[2-(4-Фтор-7-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота (*1)	0.88 (C)	450.4
253	2-Этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.85 (C)	447.4
254	2-Метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота (*1)	0.74 (C)	447.4
255	2-Этокси-4-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.87 (C)	447.4
256	5-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.10 (C)	487.3
257	3-Этокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.03 (C)	471.3
258	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.03 (C)	471.3
259	3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.04 (C)	471.3
260	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксибензойная кислота (*1)	0.83 (C)	451.3
261	3-Этокси-5-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.04 (C)	467.3
262	4-{6-[2-(2,5-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.06 (C)	443.4
263	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.10 (C)	467.3
264	2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.04 (C)	467.3
265	2-Этил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.04 (C)	451.4

266	4-{6-[2-(7-Хлор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.13 (C)	463.4
267	4-{6-[2-(7-Фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.05 (C)	447.4
268	4-{6-[2-(4-Хлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.10 (C)	463.4
269	5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.27 (C)	479.3
270	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.09 (C)	485.3
271	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	0.91 (C)	445.4
272	5-{6-[2-(6,7-Дихлор-5-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.22 (C)	509.2
273	3-Этокси-5-{6-[2-(5,6,7-трифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.12 (C)	477.3
274	3-Этокси-5-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.83 (A)	477.04
275	3-Этокси-5-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.12 (C)	477.3
276	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-метилбензойная кислота (*1)	0.96 (C)	469.3
277	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота (*1)	0.88 (C)	453.3
278	4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.96 (C)	453.4
279	4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.13 (C)	485.3
280	4-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.05 (C)	469.3
281	4-{6-[2-(4-Хлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.04 (C)	469.3
282	2-Этокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.98 (C)	449.4
283	2-Этил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.90 (C)	449.4
284	4-{6-[2-(7-Хлор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.07 (C)	465.4
285	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.00 (C)	449.4
286	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-метилбензойная кислота (*1)	0.87 (C)	449.4
287	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-диметилбензойная кислота (*1)	0.86 (C)	465.4
288	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота (*1)	0.97 (C)	465.4
289	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,6-диметилбензойная кислота (*1)	0.80 (C)	449.4
290	2-Этил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.90 (C)	449.4
291	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.99 (C)	489.3

292	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.09 (C)	505.2
293	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.99 (C)	489.3
294	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.14 (C)	473.3
295	4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-е]индо-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота	0.95 (C)	479.3
296	2-Циклопропил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.90 (C)	461.4
297	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-трифторметил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.76 (A)	469.27
298	{6-[4-(2-Амино-5-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.82 (C)	473.4
299	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.89 (C)	463.3
300	{6-[3-Фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.96 (C)	459.4
301	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.06 (C)	459.4
302	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.07 (C)	459.4
303	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.00 (C)	459.4
304	{6-[4-(3-Аминоизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.82 (C)	459.4
305	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[3-фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.09 (C)	461.4
306	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[3-фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.11 (C)	461.4
307	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.63 (C)	461.4
308	[6-(3-Фтор-4-пиразол-1-илметилфенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.93 (C)	457.4
309	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.74 (A)	457.06
310	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилпиразол-1-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.95 (C)	457.4
311	{6-[4-(2-Амино-5-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.71 (C)	471.4
312	3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.72 (A)	461.04
313	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.90 (C)	461.4
314	рац-5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропил-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.85 (C)	456.4
315	5-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропил-2,3-дигидроизоиндо-1-он	0.86 (C)	456.4
316	{6-[4-(1,1-Диоксо-1Н-изотиазолидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.84 (C)	480.4
317	1-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-пирролидин-2-он	0.79 (C)	460.4

318	1-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-пирролидин-2-он	0.79 (C)	460.4
319	рац-3-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.84 (C)	460.4
320	2-Этил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.85 (C)	460.4
321	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.97 (C)	474.4
322	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.98 (C)	458.4
323	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-7-карбоновая кислота	0.77 (C)	460.4
324	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.74 (A)	474.20
325	[6-(2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.80 (C)	419.4
326	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.91 (C)	465.4
327	4-{6-[2-(4-Этил-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.11 (C)	457.4
328	2-Изобутил-4-{6-[2-(2,4,7-триметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.12 (C)	457.4
329	4-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(3-метилбутил)-бензойная кислота	1.13 (C)	457.4
330	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-метилсульфанилбензойная кислота	1.15 (C)	503.3
331	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилсульфанилбензойная кислота	1.17 (C)	519.3
332	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.09 (C)	465.4
333	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.09 (C)	465.4
334	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота	1.20 (C)	495.3
335	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-2,5-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота	1.23 (C)	497.3
336	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	1.11 (C)	461.4
337	рац-2-втор-Бутил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.08 (C)	461.4
338	4-{6-[2-(4-Этил-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.11 (C)	461.4
339	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4,5-дифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилсульфанилбензойная кислота	1.17 (C)	523.2
340	4-{6-[2-(7-Хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота	1.17 (C)	485.3
341	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	1.16 (C)	499.3
342	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота	1.20 (C)	501.3
343	2-Изобутил-4-{6-[2-(6-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.98 (C)	459.4

344	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.09 (C)	483.3
345	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-этилбензойная кислота	1.05 (C)	499.3
346	2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.97 (C)	483.4
347	2-Этокс-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота	0.92 (C)	463.4
348	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	0.97 (C)	463.4
349	4-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота	0.78 (A)	487.03
350	4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.09 (C)	487.3
351	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	1.14 (C)	503.3
352	[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.54 (C)	413.3
353	2-Хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.04 (C)	482.4
354	2-Циклопропил-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.96 (C)	445.4
355	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-хинолин-6-илпиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.72 (A)	412.11
356	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропиламинобензойная кислота	1.05 (C)	462.4
357	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-изохинолин-7-илпиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.68 (A)	412.06
358	[6-(3-Этокс-4-метиламинометилфенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.62 (C)	464.4
359	2,6-Дифтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфонамид	0.98 (C)	492.3
360	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,N-диметилбензолсульфонамид	0.93 (C)	484.4
361	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтил)-бензамид	0.71 (C)	464.4
362	2-Хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.89 (C)	480.3
363	{6-[4-(5-Амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.66 (A)	428.14
364	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.95 (C)	483.4
365	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этокс-6-метилбензойная кислота	0.91 (C)	495.4
366	2-Этокс-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метилбензойная кислота	0.85 (C)	479.4
367	4-{6-[2-(4,7-Дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(3-метилбутил)-бензойная кислота	1.17 (C)	479.4
368	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилсульфанилбензойная кислота	1.26 (C)	509.3
369	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(3-метилбутил)-бензойная кислота	1.18 (C)	475.4
370	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилсульфанилбензойная кислота	1.32 (C)	529.3
371	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота	1.22 (C)	513.3

372	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота	1.05 (C)	497.4
373	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.01 (C)	481.4
374	1-Этил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-мочевина	0.84 (C)	477.4
375	1-Этил-3-(2-метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-мочевина	0.74 (C)	475.4
376	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-(6-хиноксалин-6-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)	0.70 (A)	429.25
377	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензолсульфонамид	0.89 (C)	500.4
378	1-(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота (*1)	1.01 (C)	463.4
379	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметилбензолсульфонамид	1.10 (C)	508.3
380	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметилбензолсульфонамид	0.98 (C)	506.3
381	2-Хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.95 (C)	498.4
382	2-Циклопропил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.89 (C)	461.4
383	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-(6-изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)	0.64 (A)	428.17
384	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-(6-хинолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)	0.68 (A)	428.20
385	{6-[4-(1-Аминоциклопропил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.56 (C)	432.4
386	1-(2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота (*1)	0.88 (C)	461.4
387	{6-[4-(5-Метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.69 (A)	442.17
388	6-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота (*1)	0.80 (C)	477.3
389	6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индазол-3-карбоновая кислота (*1)	0.74 (C)	461.3
390	2,6-Дихлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	1.08 (C)	473.3
391	5-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.79 (A)	481.81
392	2-Этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.08 (C)	466.4
393	4-{6-[2-(4-Циано-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	0.95 (C)	458.4
394	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-нитробензойная кислота (*1)	0.98 (C)	466.3
395	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.73 (A)	460.08
396	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота (*1)	0.97 (C)	480.4
397	2-Этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.91 (C)	464.4

398	2-Этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.93 (C)	464.4
399	2-Этиламино-4-{6-[2-(4-фтор-7-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.94 (C)	464.4
400	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота (*1)	0.93 (C)	461.4
401	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-метоксибензойная кислота (*1)	0.90 (C)	485.3
402	4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.97 (C)	481.3
403	2-Этокс-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.91 (C)	465.4
404	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-метилбензойная кислота (*1)	0.86 (C)	481.3
405	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.99 (C)	481.3
406	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-метилбензойная кислота (*1)	0.80 (C)	465.4
407	2-Этокс-6-фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.88 (C)	465.4
408	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.08 (C)	489.3
409	5-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.10 (C)	505.3
410	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.19 (C)	495.3
411	4-{6-[2-(4,5-Дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.07 (C)	465.4
412	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.11 (C)	481.4
413	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.14 (C)	481.4
414	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.15 (C)	481.4
415	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.09 (C)	465.4
416	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.11 (C)	465.4
417	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.13 (C)	465.4
418	4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.23 (C)	497.3
419	4-{6-[2-(4-Хлор-6-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.16 (C)	481.4
420	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.31 (C)	497.3
421	4-{6-[2-(6-Хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.80 (A)	477.17
422	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.09 (C)	461.4

423	5-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.24 (C)	493.3
424	4-{6-[2-(4,7-Дихлор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.24 (C)	515.3
425	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.17 (C)	485.3
426	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.19 (C)	501.3
427	2-Хлор-4-{6-[2-(5-хлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.20 (C)	501.3
428	2-Изобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.97 (C)	459.4
429	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этил-6-фторбензойная кислота (*1)	1.03 (C)	483.4
430	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.75 (A)	466.90
431	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.03 (C)	467.4
432	2-Хлор-6-этокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.03 (C)	483.3
433	2-Хлор-6-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.05 (C)	483.3
434	2-Хлор-6-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.07 (C)	483.3
435	2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.03 (C)	467.4
436	2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.04 (C)	467.4
437	2-Этил-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.95 (C)	467.4
438	2-Хлор-6-этил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.96 (C)	483.3
439	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота (*1)	1.05 (C)	463.4
440	2-Этокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.83 (C)	463.4
441	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота (*1)	1.07 (C)	463.4
442	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	1.04 (C)	479.4
443	4-{6-[2-(7-Фтор-5-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота (*1)	0.97 (C)	463.4
444	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.98 (C)	479.4
445	2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.96 (C)	463.4
446	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.21 (C)	495.3
447	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.19 (C)	495.3

448	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.03 (C)	501.3
449	2-Этоксид-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.02 (C)	471.3
450	2-Хлор-4-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-этоксидбензойная кислота (*1)	1.11 (C)	503.3
451	4-{6-[2-(4-Циано-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота (*1)	0.89 (C)	459.4
452	4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-циклобутилсульфанилбензойная кислота	1.24 (C)	507.3
453	2-Циклобутилсульфанил-4-{6-[2-(4,7-дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.30 (C)	527.3
454	4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-с]индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойная кислота	0.96 (C)	495.3
455	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-фтор-4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	1.02 (C)	477.4
456	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота	0.77 (C)	471.4
457	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(3-фтор-4-пиразол-1-илметилфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.99 (C)	475.4
458	{6-[4-(2-Амино-5-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.76 (C)	489.3
459	{6-[4-(3,5-Диметилпиразол-1-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.99 (C)	471.4
460	4-{6-[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-с]индол-6-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойная кислота	0.95 (C)	494.3
461	рац-3-Изобутил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.92 (C)	470.5
462	2-Изобутил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.93 (C)	470.4
463	[6-(4-Циклопропиламинометил-3-этоксифенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.62 (C)	472.4
464	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пирролидин-1-илбензойная кислота	0.89 (C)	474.4
465	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.91 (C)	474.4
466	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.92 (C)	474.4
467	5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	1.07 (C)	472.4
468	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изобутил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	1.05 (C)	472.4
469	{6-[4-(1,1-Диоксо-1Н-изотиазолидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.78 (C)	496.4
470	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1-метил-1Н-индол-7-карбоновая кислота	0.77 (C)	474.4
471	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.71 (A)	490.18
472	2-Циклобутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.76 (A)	491.07

473	[6-(4-Циклопропиламинометил-3-этоксифенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.66 (C)	490.5
474	рац-5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изобутил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.97 (C)	488.4
475	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутил-2,3-дигидроизоиндол-1-он	0.99 (C)	488.4
476	4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота	0.85 (C)	504.3
477	5-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	1.03 (C)	486.4
478	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пирролидин-1-илбензойная кислота	0.81 (C)	490.4
479	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метансульфониламинобензойная кислота (*1)	0.99 (C)	498.3
480	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.73 (A)	476.07
481	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.79 (A)	472.09
482	4-{6-[2-(7-Циано-4-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.09 (C)	472.4
483	2-Этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.99 (C)	482.4
484	2-Бутокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.01 (C)	475.4
485	2-Изобутокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.00 (C)	475.4
486	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.03 (C)	499.3
487	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	0.97 (C)	483.4
488	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-этоксibenзойная кислота (*1)	1.04 (C)	515.3
489	2-Хлор-6-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.97 (C)	499.3
490	2-Этокси-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.94 (C)	483.4
491	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1)	1.01 (C)	499.3
492	2-Этокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.78 (C)	479.4
493	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксibenзойная кислота (*1)	0.98 (C)	479.4
494	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.78 (C)	479.4
495	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксibenзойная кислота (*1)	1.06 (C)	495.4
496	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксibenзойная кислота (*1)	0.99 (C)	479.4
497	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксibenзойная кислота (*1)	0.98 (C)	495.4

498	2-Фтор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	0.96 (C)	479.4
499	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксибензойная кислота (*1)	1.03 (C)	487.3
500	4-{6-[2-(7-Хлор-4,5-дифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.21 (C)	517.3
501	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.80 (A)	479.12
502	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.14 (C)	479.4
503	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.93 (C)	475.4
504	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.22 (C)	513.3
505	2-Изобутил-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.81 (A)	483.02
506	2-Изобутил-4-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.13 (C)	483.4
507	2-Изобутил-4-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.04 (C)	473.5
508	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксибензойная кислота (*1)	1.18 (C)	489.3
509	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-метилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.08 (C)	519.3
510	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота (*1)	0.77 (A)	489.11
511	4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.09 (C)	497.4
512	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.11 (C)	497.4
513	2-Хлор-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.13 (C)	513.3
514	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.05 (C)	497.4
515	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.76 (A)	480.93
516	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-5-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.03 (C)	481.4
517	2-Хлор-4-{6-[2-(5-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.02 (C)	497.4
518	2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.11 (C)	513.3
519	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.04 (C)	497.4
520	2-Фтор-4-{6-[2-(5-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.00 (C)	481.4
521	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.02 (C)	481.4
522	2-Хлор-4-{6-[2-(6-хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	0.80 (A)	512.99
523	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.11 (C)	497.4

524	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.09 (C)	481.4
525	5-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.24 (C)	513.3
526	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота (*1)	1.12 (C)	477.4
527	2-Бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.13 (C)	477.4
528	2-трет-Бутил-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.94 (C)	477.4
529	4-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.08 (C)	493.4
530	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.02 (C)	477.4
531	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.98 (C)	477.4
532	2-Этокс-6-этил-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.97 (C)	477.4
533	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.15 (C)	477.4
534	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота (*1)	1.14 (C)	477.4
535	2-трет-Бутил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.95 (C)	475.4
536	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.1 (C)	493.4
537	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.02 (C)	477.4
538	4-{6-[2-(5-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.00 (C)	477.4
539	4-{6-[2-(4-Фтор-7-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.06 (C)	477.4
540	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.15 (C)	509.3
541	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота (*1)	1.16 (C)	509.3
542	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота (*1)	1.1 (C)	515.3
543	2-Этокс-4-{6-[2-(7-фтор-2-метил-4-трифторметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	1.08 (C)	503.4
544	4-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота (*1)	0.91 (C)	488.3
545	2-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота (*1)	0.96 (C)	488.3
546	2-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота (*1)	0.97 (C)	488.3
547	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.64 (C)	441.4
548	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.63 (C)	441.4
549	N-(2-Диметиламиноэтил)-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид	0.56 (C)	491.4

550	4-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота (*1)	1.05 (C)	524.3
551	2-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота (*1)	1.10 (C)	524.3
552	{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.77 (C)	443.4
553	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.75 (A)	443.17
554	1-(4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-3-этилмочевина	0.83 (C)	509.4
555	1-Этил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-мочевина	0.78 (C)	493.4
556	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(3-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.75 (A)	443.25
557	2-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота (*1)	0.83 (C)	486.3
558	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-3-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.76 (A)	444.09
559	4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота	1.06 (C)	500.3
560	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота	1.07 (C)	502.4
561	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.74 (A)	438.31
562	(6-{3-Этокси-4-[(2-метоксифениламино)-метил]-фенил}-пиримидин-4-ил)-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.71 (C)	492.5
563	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-метил-2-трифторметилбензолсульфонамид	1.19 (C)	522.3
564	1-(2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-циклопропанкарбоновая кислота (*1)	0.94 (C)	479.4
565	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилоксазол-4-ил)-(C)фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.77 (A)	442.16
566	[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилтиазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.92 (C)	456.4
567	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметилбензолсульфонамид	1.03 (C)	524.3
568	4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота	0.94 (C)	500.4
569	{6-[4-(5-Амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.71 (A)	460.24
570	4-{6-[2-(7-Фтор-2-метил-4-трифторметоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	1.15 (C)	517.4
571	рац-1-(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-2,2,2-трифторэтанол	1.02 (C)	519.4
572	{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.71 (C)	459.4
573	{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.71 (C)	459.4

574	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.71 (A)	459.14
575	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.66 (C)	459.4
576	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.68 (C)	459.4
577	{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.81 (C)	461.4
578	4-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-2-карбоновая кислота (*1)	0.85 (C)	504.3
579	2-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота (*1)	0.89 (C)	504.3
580	2-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-тиазол-4-карбоновая кислота (*1)	0.89 (C)	504.4
581	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.58 (C)	457.4
582	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.59 (C)	457.4
583	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.72 (A)	457.11
584	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.59 (C)	457.4
585	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метилоксазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.75 (A)	458.16
586	{6-[3-Этокси-4-(изобутиламинометил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.73 (C)	506.5
587	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота	0.99 (C)	518.4
588	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота	1.00 (C)	518.4
589	(6-{3-Этокси-4-[(2-метоксиэтиламино)-метил]-фенил}-пиримидин-4-ил)-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.66 (C)	508.4
590	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.71 (A)	454.10
591	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-метил-2-трифторметилбензолсульфонамид	1.12 (C)	538.3
592	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.74 (A)	474.25
593	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота (*1)	0.71 (C)	487.4
594	5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-2Н-пиразол-3-карбоновая кислота (*1)	0.77 (C)	487.4
595	2-Циклопентилокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.78 (A)	505.1

596	5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-метилизоксазол-4-карбоновая кислота	0.74 (A)	501.88
597	[6-(4-Циклобутиламинометил-3-этоксифенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.70 (C)	504.4
598	2-Диформетокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	0.92 (C)	469.4
599	2-Хлор-6-этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	0.90 (C)	481.3
600	2-Диформетокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	1.05 (C)	471.3
601	2-Диформетокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	1.06 (C)	471.3
602	2-Этансульфониламино-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.76 (A)	512.2
603	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.78 (A)	488.18
604	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-триформетоксибензойная кислота (*1)	1.09 (C)	505.3
605	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-триформетоксибензойная кислота (*1)	1.17 (C)	521.3
606	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-триформетоксибензойная кислота (*1)	1.1 (C)	505.3
607	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.04 (C)	513.3
608	2-Фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.01 (C)	497.4
609	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.05 (C)	513.4
610	2-Фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.02 (C)	497.4
611	2-Бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.06 (C)	493.4
612	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота (*1)	1.05 (C)	493.4
613	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.14 (C)	509.4
614	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота (*1)	1.13 (C)	509.4
615	2-Бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.07 (C)	493.4
616	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойная кислота (*1)	1.06 (C)	493.4
617	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этокси-6-этилбензойная кислота (*1)	0.96 (C)	509.4
618	2-Этокси-6-этил-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.90 (C)	493.4
619	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метокси-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.91 (C)	493.4
620	2-Хлор-6-пропокси-4-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.81 (A)	519.05

621	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.08 (C)	495.4
622	4-{6-[2-(5-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	1.12 (C)	511.4
623	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.88 (C)	491.5
624	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.03 (C)	491.4
625	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1)	0.88 (C)	491.4
626	3-Этоксид-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-2-трифторметилпиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.99 (A)	523.16
627	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.14 (C)	499.4
628	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.16 (C)	515.4
629	2-Хлор-4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	0.80 (A)	515.06
630	2-Диформетокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	0.98 (C)	487.4
631	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-диформетоксибензойная кислота (*2)	1.06 (C)	503.3
632	2-Диформетокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*2)	0.98 (C)	487.3
633	4-{6-[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксид-6-пропилбензойная кислота (*1)	1.02 (C)	523.4
634	2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойная кислота (*1)	0.96 (C)	507.4
635	3-Этоксид-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-2-трифторметилпиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.98 (A)	539.03
636	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксибензойная кислота (*1)	1.15 (C)	523.3
637	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.08 (C)	515.4
638	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота (*1)	1.10 (C)	531.4
639	{6-[4-(2-Аминооксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*2)	0.76 (C)	477.4
640	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-трифторметил-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.72 (A)	484.82
641	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метил-3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.64 (C)	475.4
642	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.63 (C)	475.4

643	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-оксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.9 (C)	500.4
644	4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)-бензойная кислота	1.04 (C)	536.4
645	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метиламино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*2)	0.72 (A)	490.26
646	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-оксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.83 (C)	516.4
647	3-[5-(4-{6-[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-метилоксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.91 (C)	514.4
648	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-метилоксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.92 (C)	514.4
649	2-(4-Фторфенокси)-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	1.01 (C)	513.4
650	4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(4-фторфенокси)-бензойная кислота (*1)	1.14 (C)	515.4
651	3-[5-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-метилоксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.85 (C)	530.4
652	3-[5-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-метилоксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.86 (C)	530.4
653	3-[5-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-метилоксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.96 (C)	532.4
654	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(4-фторфенокси)-бензойная кислота (*1)	1.07 (C)	531.4
655	3-[5-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4-метилоксазол-2-ил]-пропионовая кислота (*1)	0.90 (C)	548.4
656	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-этокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*1)	0.77 (A)	525.16
657	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-этокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*1)	0.79 (A)	509.12
658	{6-[3-Этокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*1)	0.74 (A)	507.07
659	[2-(5-Хлор-7-метил-[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)-этил]-{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.96 (C)	518.4
660	{6-[3-Этокси-5-фтор-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин (*1)	0.76 (A)	491.14
661	{6-[3-Этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*1)	0.92 (C)	489.4
662	[2-(7-Хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин (*1)	0.99 (C)	505.4
663	{6-[3-Этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин (*1)	1.00 (C)	473.4

664	{6-[3-Этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*1)	0.87 (C)	471.4
665	{6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.91 (C)	488.4
666	[2-(7-Хлор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.97 (C)	504.4
667	{6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.86 (C)	470.4
668	{6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.98 (C)	472.4
669	{6-[3-Этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин (*1)	0.90 (C)	441.4
670	[2-(4-Метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.81 (C)	457.4
671	{6-[3-Этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.89 (C)	440.4
672	3-Бутокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.85 (A)	499.14
673	3-Бутокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.85 (A)	499.15
674	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.81 (A)	485.09
675	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопрокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.80 (A)	485.16
676	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопрокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.81 (A)	485.0
677	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-пропокситиофен-2-карбоновая кислота (*1)	0.82 (A)	485.0
678	3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.73 (A)	479.11
679	3-(4-{6-[2-(6-Хлор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.73 (A)	477.10
680	3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.75 (A)	463.11
681	3-(4-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.77 (A)	480.97
682	3-(4-{6-[2-(4,5,7-Трифтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-он	0.74 (A)	466.90
683	[2-(7-Фтор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.87 (C)	475.4
684	[2-(7-Хлор-4-метоксид-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[3-метоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.93 (C)	491.3
685	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.70 (A)	429.28
686	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.74 (A)	416.20

687	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.72 (A)	432.18
688	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.71 (A)	432.17
689	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(2-метилбензооксазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.74 (A)	449.79
690	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксibenзойная кислота (*1)	0.79 (A)	527.0
691	2-Хлор-6-изобутоксин-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота (*1)	0.76 (A)	509.0
692	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксibenзойная кислота (*1)	0.79 (A)	527.0
693	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксibenзойная кислота (*1)	0.81 (A)	511.0
694	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксibenзойная кислота (*1)	0.84 (A)	529.0
695	[6-(1Н-Индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.72 (A)	368.20
696	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.78 (A)	417.98
697	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.76 (A)	400.28
698	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.77 (A)	400.25
699	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.73 (A)	416.24
700	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.73 (A)	416.19
701	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.75 (A)	434.03
702	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.82 (A)	432.26
703	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.80 (A)	414.27
704	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.80 (A)	414.29
705	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.77 (A)	430.27
706	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.76 (A)	430.25
707	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.80 (A)	448.24
708	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил	0.76 (A)	428.18
709	3-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил	0.74 (A)	444.16
710	3-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил	0.73 (A)	444.18
711	3-(4-{6-[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-3-оксопропионитрил	0.76 (A)	462.15
712	[2-(2-Метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.76 (A)	410.25

713	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.80 (A)	442.16
714	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.81 (A)	442.19
715	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.78 (A)	458.16
716	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.78 (A)	458.18
717	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(3-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.80 (A)	476.10
718	4-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойная кислота	0.81 (A)	497.14
719	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.82 (A)	460.14
720	2-Хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокс)-бензойная кислота (*1)	0.75 (A)	535.0
721	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокс)-бензойная кислота (*1)	0.77 (A)	553.0
722	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокс)-бензойная кислота (*1)	0.82 (A)	571.0
723	2-Хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокс)-бензойная кислота (*1)	0.79 (A)	537.0
724	2-Хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокс)-бензойная кислота (*1)	0.82 (A)	555.0
725	2-Хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтокс)-бензойная кислота (*1)	0.78 (A)	553.0
726	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(3-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.75 (A)	443.0
727	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)	0.72 (A)	454.0
728	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)]	0.66 (A)	428.0
729	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(3-пиразол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)]	0.79 (A)	428.0
730	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-пиридин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин (*2)]	0.73 (A)	438.0
731	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(изохинолин-7-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)]	0.67 (A)	412.0
732	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(хинолин-6-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)]	0.71 (A)	412.0
733	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(хиноксалин-6-илпиримидин-4-ил)-амин (*2)]	0.74 (A)	413.30
734	[2-(6-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.80 (A)	442.22
735	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.81 (A)	442.19
736	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.78 (A)	458.20
737	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.78 (A)	458.11
738	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.80 (A)	476.13
739	[6-(3Н-Бензотриазол-5-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.68 (A)	402.05
740	[6-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.77 (A)	419.17
741	[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-[1,2,4]триазол-1-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.73 (A)	428.18
742	[2-(6,7-Дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.79 (A)	446.08
743	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.74 (A)	444.17
744	[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.73 (A)	444.09
745	[2-(6,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-[6-(4-изоксазол-5-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.77 (A)	462.06

Пример 746. {6-[3-Метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(2-метилиндо-1-ил)этил]амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.84, используя 2-метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 426.97$.

а) 2-Метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанной выше, используя структурный элемент А.1.1 и 4-циано-3-метоксифенилбороновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[M+H]^+ = 383.99$.

Пример 747. [2-(4,7-Дифтор-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.84, используя 4-(6-((2-(4,7-дифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксибензонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 463.21$.

а) 4-(6-((2-(4,7-Дифтор-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксибензонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А описанной выше, используя структурный элемент А.1.10, и 4-циано-3-метоксифенилбороновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 420.03$.

Пример 748. [2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[3-метокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с методикой, описанной для А.2.84, используя 4-(6-((2-(7-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксибензонитрил.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 459.12$.

а) 4-(6-((2-(7-Фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксибензонитрил.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанный выше, используя структурный элемент А.1.8 и 4-циано-3-метоксифенилбороновую кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 416.04$.

Пример 749. [2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(6-метокси-пиримидин-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А описанной выше, используя N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиримидин-4-амин и 4-хлор-6-метокси-пиримидин.

ЖХ-МС Е: $t_R = 1.10$ мин; $[M+H]^+ = 484.88$.

а) N-(2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанный выше, используя структурный элемент А.1.23 и сложный пинаколовый эфир 1,4-фенилендибороновой кислоты.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 503.22$.

Следуя методике, описанной для примера 749, путем сочетания N-(2-(6-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиримидин-4-амин и выбранного коммерчески доступного гетероарилбромида, синтезируют следующие примеры.

Таблица 9

Примеры 750-763

Прим.	Соединение	t _R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
750	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиазин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	1.02 (E)	454.89
751	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-тиазол-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	1.10 (E)	459.85
752	{6-[4-(1,5-Диметил-1Н-имидазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.69 (E)	470.91
753	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(2-метил-2Н-[1,2,4]триазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.75 (E)	457.93
754	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метоксипиримидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.91 (E)	484.89
755	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-[6-(4-пиримидин-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-амин	0.83 (E)	454.9
756	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(6-метоксипиридазин-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.85 (E)	484.87
757	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-метоксипиримидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.89 (E)	484.88
758	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-метилтиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.91 (E)	473.88
759	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(4-фторпиримидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.89 (E)	471.86
760	{6-[4-(4,5-Диметилтиазол-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.96 (E)	487.88
761	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(6-метоксипиазин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.89 (E)	484.88
762	[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-{6-[4-(5-фторпиримидин-2-ил)-фенил]-пиримидин-4-ил}-амин	0.89 (E)	472.87
763	6-(4-(6-((2-(6-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)-N,N-диметилпиримидин-4-амин	0.75 (E)	497.95

Пример 764. [2-(2-Метилиндол-1-ил)этил]-[6-(4-тиазол-2-илфенил)пиримидин-4-ил]амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанный выше, используя N-(2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пиримидин-4-амин.

ЖХ-МС А: t_R = 0.76 мин; [M+H]⁺ = 412.15.

а) N-(2-(2-Метил-1Н-индол-1-ил)этил)-6-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-пиримидин-4-амин.

Указанное в заголовке соединение получают в соответствии с общей методикой А, описанный выше, используя структурный элемент А.1.1 и сложный пинаколовый эфир 1,4-фенилендибороновой кислоты.

ЖХ-МС А: t_R = 0.81 мин; [M+H]⁺ = 455.36.

Пример 765. 2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-метоксибензамид.

К раствору 2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты (пример 326) (50 мг, 0.108 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют гидрохлорид О-метилгидроксиламина (13.5 мг, 0.161 ммоль) и DIPEA (0.0553 мл, 0.323 ммоль) и смесь охлаждают до 0°C. Добавляют пропилфосфоновый ангидрид (50% раствор в ДХМ, 0.0705 мл, 0.118 ммоль) и раствору дают нагреться до КТ и перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (large X Bridge prep C18, основная), получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: t_R = 0.70 мин; [M+H]⁺ = 493.92.

Следуя методике, описанной для примера 765, путем сочетания 2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты (пример 326) или 2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты (пример 158) и выбранных коммерчески доступных гидрохлоридов алкилгидроксиламинов, синтезируют следующие примеры.

Таблица 10

Примеры 766-771

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
766	N-Бензилокси-2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид	0.81 (А)	571.03
767	2,N-Диэтокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид	0.95 (С)	508.4
768	N-Бензилокси-2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензамид	1.18 (С)	554.5
769	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтокси)-бензамид	0.83 (С)	522.4
770	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-изопропоксибензамид	1.00 (С)	522.4
771	2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-N-(2-гидроксиэтокси)-бензамид	0.69 (А)	508.97

Пример 772. 6-{6-[2-(2-Метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-он.

Раствор метил 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоата (100 мг, 0.247 ммоль) в гидразингидрате (1.15 мл, 23.7 ммоль) нагревают с обратным холодильником в течение 5 ч, затем охлаждают до КТ и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью преп. ЖХМС в основных условиях, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка (76 мг, 80%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.61 мин; [M+H]⁺ = 385.14.

а) Метил 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат.

К раствору 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензойной кислоты (300 мг, 0.768 ммоль) в ДМФА (7.6 мл) добавляют K₂CO₃ (191 мг, 1.38 ммоль) и йодметан (218 мг, 1.54 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 30 мин. К РС добавляют воду и экстрагируют с помощью Et₂O (3×). Органические слои смешивают и промывают водой (2×), затем сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха. Сырой продукт очищают с помощью ФХ, элюируя смесью ДХМ/MeOH (50:1), получая продукт в виде желтого твердого вещества (0.295 г, 95%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.78 мин; [M+H]⁺ = 405.15.

б) 2-Фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота.

Следуя общей методике А с использованием А.1.1 и 3-фтор-4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.68 мин; [M+H]⁺ = 391.16.

Пример 773. 6-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-он.

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 772, используя метил 2-фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.63 мин; [M+H]⁺ = 433.01.

а) Метил 2-фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат.

Следуя тому же методу, что и описанный для примера 772 а), используя 2-фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензойную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.80 мин; [M+H]⁺ = 453.05.

б) 2-Фтор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота.

Следуя общей методике А с использованием А.1.25 и 3-фтор-4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.70 мин; [M+H]⁺ = 439.03.

Пример 774. 6-{6-[2-(2-Метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензо[d]изоксазол-3-он.

К раствору N-гидроксиацетамида (83.1 мг, 1.11 ммоль) в ДМФА (1.3 мл) добавляют трет-бутилат калия (124 мг, 1.11 ммоль) и РС перемешивают в течение 30 мин и затем добавляют метил 2-фтор-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат (пример 760 а) (179 мг, 0.443 ммоль) в ДМФА (0.5 мл). РС перемешивают при 100°C в течение ночи. РС охлаждают и распределяют между EtOAc (10 мл) и 1н. раствором NaOH (10 мл). Водн. слой промывают EtOAc, затем подкисляют 2н. раствором HCl (10 мл). Целевой продукт собирают из водн. слоя путем фильтрования в виде бледно-желтого твердого вещества (109 мг, 64%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.68 мин; [M+H]⁺ = 386.03.

Пример 775. 4-{6-[2-(2,7-Дихлор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1).

К суспензии этил 4-(6-((2-(2,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-

этоксибензоата (80 мг, 0.151 ммоль) в смеси EtOH/H₂O (2:1, 1.2 мл) добавляют моногидрат LiOH (31.7 мг, 0.756 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч 30 мин, затем охлаждают до КТ, фильтруют через 0.45 мкм и 0.22 мкм фильтры и очищают с помощью преп. ВЭЖХ в основных условиях, получая указанное в заголовке соединение в виде розового порошка (40 мг, 30%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 500.86$.

а) Этил 4-(6-((2-(2,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксибензоат.

Этил 4-(6-((2-(7-хлор-4-метокси-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксибензоат (157 мг, 0.307 ммоль) растворяют в POCl₃ (1 мл) и перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. РС охлаждают до 0°C и осторожно гасят 32% NaOH до достижения основного pH, затем осторожно добавляют дополнительную воду. Водный слой экстрагируют с помощью ДХМ (×3). Органические слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют. Добавляют MeOH и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая сырое указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества, количественно.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 528.79$.

б) Этил 4-(6-((2-(7-хлор-4-метокси-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксибензоат.

Следуя общей методике А, сочетают 7-хлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-4-метоксииндолин-2-он и этил 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 511.05$.

с) 7-Хлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-4-метоксииндолин-2-он.

Следуя методике, описанной для А.1.1, с использованием 1-(2-аминоэтил)-7-хлор-4-метоксииндолин-2-она, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 352.97$.

д) 1-(2-Аминоэтил)-7-хлор-4-метоксииндолин-2-он.

К суспензии 7-хлор-1-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-4-метоксииндолин-2,3-диона (2.694 г, 7 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляют моногидрат гидразина (4.08 мл, 84 ммоль). РС перемешивают при 110°C в запаянной трубке в течение ночи, затем охлаждают до КТ и распределяют между ДХМ и 1 М NaOH. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт. Его растирают в Et₂O и отфильтровывают. Это дает указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (1.156 г, 69%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.52$ мин; $[M+H]^+ = 241.09$.

е) 7-Хлор-1-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-4-метоксииндолин-2,3-дион.

К суспензии NaN (926 мг, 23.2 ммоль) в ДМФА (39 мл) при 0°C добавляют 7-хлор-4-метоксииндолин-2,3-дион (2.45 г, 11.6 ммоль) в ДМФА (15 мл). РС дают нагреться до КТ и перемешивают в течение 30 мин. Затем смесь нагревают до 60°C и к ней по каплям добавляют N-(2-бромэтил)фталимид (4.65 г, 17.4 ммоль) в ДМФА (20 мл). РС затем перемешивают при 60°C в течение ночи. Ее охлаждают до 0°C, гасят водой, осадок отфильтровывают, промывают Et₂O и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (2.70 г, 61%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 385.03$.

ф) 7-Хлор-4-метоксииндолин-2,3-дион.

В колбу загружают концентрированную H₂SO₄ (13.5 мл) и нагревают до 60°C. Порциями добавляют (Е)-N-(2-хлор-5-метоксифенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид (573 мг, 2.51 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 20 мин, затем дают охладиться до 0°C и осторожно добавляют воду. Осадок отфильтровывают, хорошо промывают водой, растворяют в ацетоне и сушат с помощью MgSO₄. Органическую фазу фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-оранжевого твердого вещества (3.00 г, 79%).

ЖХМС А: $t_R = 0.60$ мин, без ионизации.

г) (Е)-N-(2-Хлор-5-метоксифенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид.

К раствору 2-хлор-5-метоксианилина (8.00 г, 50.8 ммоль) в воде (72 мл) добавляют концентрированную HCl (35%) (4.32 мл), затем раствор хлоральгидрата (8.43 г, 51 ммоль) в воде (176 мл) и затем сульфат натрия (24.6 г, 156 ммоль). Добавляют гидроксилламин (50% в воде, 7.68 мл, 254 ммоль) и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1.5 ч. РС охлаждают до 0°C, РС фильтруют и полученный осадок промывают водой (×3). Твердое вещество растворяют в ацетоне и сушат с помощью MgSO₄. Органическую фазу фильтруют и растворитель удаляют при пониженном давлении, получая темно-коричневое твердое вещество. Его растирают в Et₂O, твердое вещество удаляют путем фильтрования, хорошо промывают Et₂O и отбрасывают. Фильтрат концентрируют досуха. Полученное в результате оранжевое твердое вещество растирают в ДХМ, твердое вещество отфильтровывают, а фильтрат концентрируют в вакууме, снова растирают в ДХМ и затем снова отфильтровывают (×3). Это дает чистый про-

дукт в виде бежевого твердого вещества (4.08 г, 35%).

ЖХМС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 229.07$.

Пример 776. 4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1).

Следуя методике, описанной для примера 775, используя этил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат, указанное в заголовке соединение получают в виде розового порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 484.89$.

а) Этил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат.

Следуя методике, описанной для примера 775 а), используя этил 2-этоксiben-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 512.97$.

б) Этил 2-этоксiben-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат.

Следуя методике, описанной для примера 775 б), используя 1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2-он, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 495.07$.

с) 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2-он

Следуя методике, описанной для примера 775 с), используя 1-(2-аминоэтил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2-он, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 336.96$.

д) 1-(2-Аминоэтил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2-он.

Следуя методике, описанной для примера 775 d), используя 1-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2,3-дион, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.46$ мин; $[M+H]^+ = 225.18$.

е) 1-(2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2,3-дион.

Следуя методике, описанной для примера 775 е), используя 7-фтор-4-метоксииндолин-2,3-дион, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 369.043$.

ф) 7-Фтор-4-метоксииндолин-2,3-дион.

Следуя методике, описанной для примера 775 f), используя (Е)-N-(2-фтор-5-метоксifenил)-2-(гидроксиимино)ацетамид, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.54$ мин; без ионизации.

г) (Е)-N-(2-Фтор-5-метоксifenил)-2-(гидроксиимино)ацетамид.

Следуя методике, описанной для примера 775 g), используя 2-фтор-5-метоксifenилин, указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.65$ мин; $[M+H]^+ = 213.06$.

Пример 777. 5-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1).

Следуя методике, описанной для примера 775, используя метил 5-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 491.03$.

а) Метил 5-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксилат.

Следуя методике, описанной для примера 775 а), используя метил 3-этоксiben-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 505.00$.

б) Метил 3-этоксiben-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксилат.

Суспензию 1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метоксииндолин-2-она (пример 775 с)) (115 мг, 0.273 ммоль), метил 3-этоксiben-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилата (А.2.66) (298 мг, 0.82 ммоль), K_3PO_4 (203 мг, 0.956 ммоль) и ДМФА (3.5 мл) дегазируют путем барботирования через нее N_2 . Добавляют тетраис-(трифенилфосфин)палладий(0) (31.9 мг, 0.0273 ммоль) и барботирование N_2 продолжают в течение 5 мин. РС перемешивают при 85°C в течение

1 ч 30 мин, охлаждают до КТ и фильтруют через 0.45 мкм фильтр Ватмана и очищают с помощью преп. ВЭЖХ в основных условиях. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (40 мг, 30%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 487.05$.

Пример 778. 4-{6-[2-(2,4-Дихлор-7-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота (*1).

Следуя методике, описанной для примера 775, используя этил 4-(6-((2-(2,4-дихлор-7-фтор-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат, указанное в заголовке соединение получают в виде розового порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 488.82$.

а) Этил 4-(6-((2-(2,4-дихлор-7-фтор-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат.

Следуя методике, описанной для примера 775 а), используя этил 4-(6-((2-(4-хлор-7-фтор-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 517.03$.

б) Этил 4-(6-((2-(4-хлор-7-фтор-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат.

Следуя методике, описанной для примера 775 б), используя 4-хлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фториндолин-2-он, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 499.02$.

с) 4-Хлор-1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фториндолин-2-он.

Следуя методике, описанной для примера 775 с), используя 1-(2-аминоэтил)-4-хлор-7-фториндолин-2-он, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 341.02$.

д) 1-(2-Аминоэтил)-4-хлор-7-фториндолин-2-он.

Следуя методике, описанной для примера 775 д), используя 4-хлор-1-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-7-фториндолин-2,3-дион, указанное в заголовке соединение получают в виде пурпурного твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.50$ мин; $[M+H]^+ = 229.07$.

е) 4-Хлор-1-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-7-фториндолин-2,3-дион.

Следуя методике, описанной для примера 775 е), используя 4-хлор-7-фториндолин-2,3-дион, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 373.05$.

ф) 4-Хлор-7-фториндолин-2,3-дион.

Следуя методике, описанной для примера 775 ф), используя (Е)-N-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.63$ мин; без ионизации.

г) (Е)-N-(5-Хлор-2-фторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид.

Следуя методике, описанной для примера 775 г), используя 5-хлор-2-фторанилин, указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; без ионизации.

Пример 779. 4-{6-[2-(2-Хлор-7-фтор-4-метилендол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота.

Следуя методике, описанной для примера 775, используя этил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат, указанное в заголовке соединение получают в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 468.93$.

а) Этил 4-(6-((2-(2-хлор-7-фтор-4-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат.

Следуя методике, описанной для примера 775 а), используя этил 2-этоксiben-4-(6-((2-(7-фтор-4-метил-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 496.99$.

б) Этил 2-этоксiben-4-(6-((2-(7-фтор-4-метил-2-оксоиндолин-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензоат.

Следуя методике, описанной для примера 775 б), используя 1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метилендолин-2-он, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 451.03$.

с) 1-(2-((6-Хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метилендолин-2-он.

Следуя методике, описанной для примера 775 с), используя 1-(2-аминоэтил)-7-фтор-4-

метилиндолин-2-он, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 321.01$.

d) 1-(2-Аминоэтил)-7-фтор-4-метилиндолин-2-он.

Следуя методике, описанной для примера 775 d), используя 1-(2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-7-фтор-4-метилиндолин-2,3-дион, указанное в заголовке соединение получают в виде бледно-коричневого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.48$ мин; $[M+H]^+ = 209.20$.

e) 1-(2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)этил)-7-фтор-4-метилиндолин-2,3-дион.

Следуя методике, описанной для примера 775 e), используя 7-фтор-4-метилиндолин-2,3-дион, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 353.82$.

Пример 780. 4-{6-[2-(4-Бром-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота.

2-(4-Бром-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (70 мг, 0.274 ммоль) растворяют в EtOH (2.5 мл) под N_2 при КТ. Добавляют ТЕА (0.0572 мл, 0.411 ммоль) и затем этил 4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат (84 мг, 0.274 ммоль). РС нагревают при 110°C в течение ночи. Добавляют NaOH 10% (1.88 мл, 4.69 ммоль) и смесь перемешивают при 100°C в течение 2 ч, затем охлаждают до КТ и очищают с помощью преп. ВЭЖХ в основных условиях, затем в кислотных условиях. Это дает указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 495.24$.

a) Этил 4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-этоксibenзоат.

К раствору этил 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (200 мг, 0.625 ммоль), 4,6-дихлорпиримидина (144 мг, 0.937 ммоль), 2 М K_2CO_3 (0.935 мл, 1.87 ммоль) в диоксане (3 мл) под аргоном добавляют тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (37.2 мг, 0.0312 ммоль). РС нагревают при 120°C в течение 2 ч, затем охлаждают до КТ, фильтруют через 0.45 мкм фильтр Ватмана и очищают с помощью ФХ, элюируя смесями гептан/EtOAc от 1:0 до 4:1. Это дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (82 мг, 54%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 306.98$.

b) 2-(4-Бром-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Следуя методике, описанной для А.1.1.1, используя 4-бром-2-метил-1Н-индол, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.61$ мин; $[M+H]^+ = 253.07$.

Пример 781. 5-{6-[2-(4-Бром-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота (*1).

Следуя методике, описанной для примера 780, используя метил 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 503.23$.

a) Метил 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксилат.

Следуя методике, описанной для примера 780 a), используя (4-этокси-5-(метоксикарбонил)тиофен-2-ил)бороновую кислоту (А.2.66), указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 299.02$.

Пример 782. 6-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-он.

Следуя методике, описанной для примера 772, используя метил 4-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 467.16$.

a) Метил 4-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат.

Следуя методике, описанной для примера 772 a), используя 4-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 487.15$.

b) 4-(6-((2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота.

Следуя методике, описанной для примера 780 b), используя 6-хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.50), указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 473.15$.

Пример 783. 5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-

1,2-дигидроиндазол-3-он.

Следуя методике, описанной для примера 772, используя метил 5-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат, указанное в заголовке соединения получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.67$ мин; $[M+H]^+ = 467.18$.

а) Метил 5-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензоат.

Следуя методике, описанной для примера 772 а), используя 5-(6-((2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойную кислоту, указанное в заголовке соединения получают в виде желтого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 487.13$.

б) 5-(6-((2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-фторбензойная кислота.

Следуя методике, описанной для примера 780 б), используя 6-хлор-N-(2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.50) и 3-этоксикарбонил-4-фторфенилбороновую кислоту, указанное в заголовке соединения получают в виде коричневого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 473.15$.

Пример 784. 2-[4-(4-{6-[2-(7-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)-тиазол-2-ил]ацетамид.

Следуя общей методике А, используя 6-хлор-N-(2-(7-фтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.8) и 2-(4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединения получают в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 500.88$.

а) 2-(4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил.

Следуя методике, описанной для примера 772 а), используя 2-(4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил)ацетонитрил, указанное в заголовке соединения получают в виде бежевого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 327.03$.

Пример 785. 2-[4-(4-{6-[2-(4-Метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)-тиазол-2-ил]ацетамид.

Следуя синтезу, описанному для примера 784, используя 6-хлор-N-(2-(4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.18), указанное в заголовке соединения получают в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 498.88$.

Пример 786. 2-[4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)тиазол-2-ил]ацетамид.

Следуя синтезу, описанному для примера 784, используя 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.25), указанное в заголовке соединения получают в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.68$ мин; $[M+H]^+ = 516.89$.

Пример 787. 4-{6-[2-(5,6-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота.

Раствор 4-(6-((2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзойной кислоты (62 мг, 0.12 ммоль) в MeOH (5 мл) продувают N_2 , затем добавляют палладий на активированном угле (10% Pd; 62 мг). Полученную в результате черную суспензию помещают в атмосферу водорода (1 атм) и энергично перемешивают при 40°C в течение ночи. Гетерогенную РС фильтруют через набивку целита, элюируя с помощью MeOH. Фильтрат концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 467.17$.

а) 4-(6-((2-(7-Хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзойная кислота.

Следуя общей методике А, используя 6-хлор-N-(2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин и 4-бороно-2-этоксibenзойную кислоту, указанное в заголовке соединения получают в виде белого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 501.10$.

б) 6-Хлор-N-(2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин.

Следуя методике, описанной для А.1.1, используя 2-(7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин, указанное в заголовке соединения получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 371.04$.

с) 2-(7-Хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Следуя методике, описанной для А.1.1.1, используя 7-хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол, указанное в заголовке соединения получают в виде коричневого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 259.10$.

d) 7-Хлор-5,6-дифтор-2,4-диметил-1Н-индол.

Следуя методике, описанной для А.1.42.2, используя 2-хлор-3,4-дифтор-5-метил-1-нитробензол, указанное в заголовке соединения получают в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 216.18$.

e) 2-Хлор-3,4-дифтор-5-метил-1-нитробензол.

К раствору 2,3-дифтор-4-метил-6-нитрофенола (2.00 г, 10.60 ммоль) в безводном ДМФА (24 мл) при $-30/40^\circ\text{C}$ по каплям добавляют оксалилхлорид (1.81 мл, 21.20 ммоль). Полученную в результате белую гетерогенную смесь нагревают с обратным холодильником (80°C) в течение 4 ч 30 мин, затем охлаждают до КТ. Последовательно добавляют лед и воду (60 мл) и смесь экстрагируют с помощью Et_2O (3×). Объединенные органические слои промывают водой/соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырое вещество очищают с помощью ФХ, элюируя смесью гептан/ДХМ 80/20. Это дает указанное в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (727 мг, 30%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; без ионизации.

e) 2,3-Дифтор-4-метил-6-нитрофенол.

К раствору 2,3-дифтор-4-метилфенола (3.95 г, 26.60 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл) при 0°C по каплям добавляют 65% азотную кислоту (3.60 мл, 79.80 ммоль). После 5 мин перемешивания при 0°C оранжевую гомогенную смесь нагревают до КТ и дополнительно перемешивают в течение 45 мин. К РС добавляют воду (80 мл) и смесь охлаждают до 0°C . Желтый осадок фильтруют и сушат в ВВ с получением указанного в заголовке соединения (4.57 г, 91%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; без ионизации.

Пример 788. 4-{6-[2-(7-Хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-((Е)-2-фторвинилсульфанил)бензойная кислота.

Следуя общей методике С, используя 6-хлор-N-(2-(7-хлор-2,4-диметил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.6) и метил 2-((2,2-дифторэтил)тио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат, указанное в заголовке соединения получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 497.15$.

a) Метил 2-((2,2-дифторэтил)тио)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат.

Следуя методу, описанному для А.2.3, используя метил 4-бром-2-((2,2-дифторэтил)тио)бензоат, указанное в заголовке соединения получают в виде коричневого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 359.17$.

b) Метил 4-бром-2-((2,2-дифторэтил)тио)бензоат.

Следуя методу, описанному для А.2.73.1, используя 4-бром-2-((2,2-дифторэтил)тио)бензойную кислоту, указанное в заголовке соединения получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; без ионизации.

c) 4-Бром-2-((2,2-дифторэтил)тио)бензойная кислота.

Следуя методу, описанному для А.2.73.2, используя 4-бром-2-сульфанилбензойную кислоту и 1,1-дифтор-2-йодэтан, указанное в заголовке соединения получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; без ионизации.

Пример 789.: 5-{6-[2-(2-Метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-(1Н-тетразол-5-ил)фенол

В МВ пробирку загружают 2-метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил (460 г, 1.2 ммоль), азид натрия (102 мг, 1.56 ммоль), формиат аммония (113 мг, 1.8 ммоль), и ДМФА (12 мл). РС облучают при 130°C в течение 1 ч, затем при 150°C в течение 5 ч. Смесь фильтруют на 0.45 мкм фильтре, промывают MeCN и очищают с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 426.97$.

a) 2-Метокси-4-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензонитрил.

Следуя общей методике А, используя 6-хлор-N-(2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.1) и 4-циано-3-метоксифенилбороновую кислоту, указанное в заголовке соединения получают в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 383.99$.

Пример 790. Сложный этиловый эфир 3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты.

К раствору 3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты (*1) (пример 258) (90 мг, 0.191 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляют K_2CO_3 (58.1 мг, 0.421 ммоль) и затем йодэтан (0.0308 мл, 0.383 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной темп, в течение 1 ч. Смесь фильтруют через 0.45 мкм фильтр и очищают с помощью преп. ВЭЖХ в кислотных условиях, получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 499.08$.

Пример 791. 1-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)-циклопентанкарбонвая кислота (*1).

К раствору 1-(4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)циклопентан-1-карбонитрила (3 7 мг, 0.076 ммоль) в EtOH (1 мл) и воде (1 мл) добавляют гидроксид натрия (16 мг, 0.38 ммоль) и смесь перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 2.5 дней. Смесь фильтруют через 0.45 мкм фильтр, промывают ДМФА/водой. Продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ в основных условиях, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 488.97$.

а) 1-(4-(6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)циклопентан-1-карбонитрил.

Следуя общей методике А, используя структурный элемент А.1.25 и 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопентан-1-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 470.00$.

б) 1-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)циклопентан-1-карбонитрил.

Следуя методике, описанной для А.2.3, используя 1-(4-бромфенил)циклопентанкарбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.00$ мин; $[M+MeCN+H]^+ = 339.06$.

Пример 792. [2-(2-Метилиндол-1-ил)этил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Раствор 5-(6-((2-(2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (125 мг, 0.316 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) обрабатывают NaN_3 (103 мг, 1.58 ммоль) и $ZnBr_2$ (143 мг, 0.633 ммоль) и смесь нагревают при 150°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают, фильтруют через 0.45 мкм и 0.22 мкм фильтры и хорошо промывают ДМФА/водой. Продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ в основных условиях, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 403.01$.

а) 5-(6-((2-(2-Метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил.

В МВ пробирку загружают А.1.1. (100 мг, 0.349 ммоль), 5-цианотиофен-2-бороновую кислоту (107 мг, 0.697 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (16.6 мг, 0.0349 ммоль), ацетат палладия(II) (6.26 мг, 0.0279 ммоль), фторид калия (102 мг, 1.74 ммоль) и диметилловый эфир этиленгликоля (1.5 мл). РС три раза продувают азотом/обеспечивают вакуум и подвергают МВ излучению при 120°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют через 0.45 мкм и 0.22 мкм фильтры и хорошо промывают ДМФА/водой. Продукт очищают с помощью преп. ВЭЖХ в основных условиях, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (23 мг, 18%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 360.00$.

Пример 793. [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Следуя методу, описанному для примера 792, используя 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 451.01$.

а) 5-(6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил.

Следуя методу, описанному для примера 792 а), используя структурный элемент А.1.25, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[M+H]^+ = 408.04$.

Пример 794. рац-2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)пропиламино]пиримидин-4-ил}бензойная кислота (*1).

Следуя общей методике А, используя рац-6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)пиримидин-4-амин и 4-бороно-2-этоксibenзойную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 479.17$.

а) рац-6-Хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)пиримидин-4-амин.

Следуя методу, описанному для примера А.1.1, используя рац-2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 349.08$.

б) рац-2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-1-амин.

К раствору рац-трет-бутил (2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)карбамата (1.00 г, 2.97 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляют ТФУ (2.41 мл, 31.2 ммоль) и РС перемешивают в течение 1 ч при КТ. Ее затем охлаждают до 0°C и гасят путем добавления по каплям 10% NaOH (15 мл, 37.5 ммоль) и экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушат

(MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+H]^+ = 237.16$.

с) рац-трет-Бутил (2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)карбамат.

К суспензии NaN (60% в масле, 161 мг, 4.02 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C по каплям добавляют раствор структурного элемента А.1.25. (600 мг, 3.35 ммоль) в ДМФА (5 мл). РС затем перемешивают при КТ в течение 15 мин и по каплям добавляют раствор рац-N-вос-2-бром-1-пропанамина (837 мг, 3.52 ммоль) в ДМФА (5 мл). РС нагревают до 85°C в течение ночи, затем охлаждают до КТ и распределяют между H₂O (30 мл) и ДХМ. Водный слой повторно экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат над MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 337.14$.

Пример 795. рац-4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)пропиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота (*1).

Следуя общей методике А, используя рац-6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)пиримидин-4-амин (пример 794 а) и 2-(2-метилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 491.16$.

Пример 796. рац-3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)пропиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновая кислота (*1).

Следуя общей методике А, используя рац-6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)пиримидин-4-амин (пример 794 а) и структурный элемент А.2.66, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 485.11$.

Пример 797. рац-3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-1-метилэтиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновая кислота (*1).

Следуя общей методике А, используя рац-6-хлор-N-(1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-2-ил)пиримидин-4-амин и структурный элемент А.2.66, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 485.11$.

а) рац-6-Хлор-N-(1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропил)пиримидин-4-амин.

Следуя методу, описанному для примера А.1.1, используя рац-1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-1-амин, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 349.13$.

б) рац-1-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-1-амин.

Следуя методу, описанному для примера 794 б), используя рац-трет-бутил (1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 237.25$.

с) рац-трет-Бутил (1-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)пропан-2-ил)карбамат.

Следуя методу, описанному для примера 794 с), используя рац-N-(1-бромпропан-2-ил)карбамат, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.94$ мин; $[M+H]^+ = 337.17$.

Пример 798. 4-(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-2-ол.

Следуя общей методике А, используя структурный элемент А.1.25 и 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ол, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 476.13$.

а) 4-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)тиазол-2-ол.

Следуя методу, описанному для примера А.2.3, используя 4-(4-бромфенил)-2-гидрокситиазол, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+MeCN+H]^+ = 345.04$.

Пример 799. 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-гидрокситиофен-2-карбоновая кислота (*2).

Следуя общей методике В, используя структурный элемент А.1.25 и метил 3-гидроксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде охристого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 443.10$.

а) Метил 3-гидроксид-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат.

Следуя методу, описанному для примера А.2.66, используя метил 3-гидрокситиофен-2-карбоксилат, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.56$ мин; без ионизации.

Пример 800. 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-гидрокситиофен-2-карбоновая кислота (*2).

Следуя общей методике В, используя структурный элемент А.1.23 и метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (пример 799 а), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого порошка.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 443.11$.

Пример 801. 5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-3-ол (*1).

Следуя общей методике В, используя структурный элемент А.1.23 и метил 3-гидрокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (пример 799 а), указанное в заголовке соединение получают после декарбоксилирования после основной преп-ВЭЖХ.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.83$ мин; $[M+MeCN]^+ = 443.05$.

Пример 802. 5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.68 и А.2.89, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 496.12$.

Пример 803. 1-(2-{6-[3-Этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.68 и А.2.84, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.75$ мин; $[M+H]^+ = 500.10$.

Пример 804. 5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.68 и А.2.68, указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 505.84$.

Пример 805. 5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.68 и А.2.66, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 481.90$.

Пример 806. 5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.68 и А.2.01, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 456.01$.

Пример 807. 4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота.

Следуя общей методике А, используя структурный элемент А.1.68 и 2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 476.17$.

Пример 808. (4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифеноксид)уксусная кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.68 и А.2.99, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 506.08$.

Пример 809. N-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)-метансульфонамид.

К раствору 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (210 мг, 0.436 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (127 мг, 0.654 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (113 мг, 0.916 ммоль) и в заключение метансульфонамид (131 мг, 1.31 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение 3 ч. Добавляют муравьиную кислоту (0.5 мл) и полученный в результате осадок отфильтровывают, промывают холодным MeCN, и сушат в высоком вакууме. Фильтрат очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислотные условия). Партии объединяют, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0.14 г, 57%).

ЖХ-МС С: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 558.98$.

Пример 810. (2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенокси)уксусная кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.25 и А.2.99, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 495.11$.

Пример 811. (2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фениламино)уксусная кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.25 и А.2.98, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 494.18$.

Пример 812. 2-Этокси-4-{6-[2-(4-фтор-2,7-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойная кислота.

Следуя общей методике А, используя структурный элемент А.1.8 и 2-этокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 449.19$.

Пример 813. 5-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя общей методике А, используя структурные элементы А.1.69 и А.2.66, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 464.04$.

Пример 814. N-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)бензолсульфонамид.

Следуя методу, описанному для примера 809, используя бензолсульфонамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.98$ мин; $[M+H]^+ = 621.16$.

Пример 815. (5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)амид пропан-2-сульфоновой кислоты

Следуя методу, описанному для примера 809, используя пропан-2-сульфонамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 587.13$.

Пример 816. (5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)амид циклопропансульфоновой кислоты.

Следуя методу, описанному для примера 809, используя циклопропансульфонамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 585.10$.

Пример 817. (5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)амид этансульфоновой кислоты.

Следуя методу, описанному для примера 809, используя этансульфонамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС С: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 573.11$.

Соединения примеров 818-1021, перечисленные в табл. 11, получают путем применения одной из вышеупомянутых методик А, В или С к пиримидингалогенидным производным А.1.1 - А.1.82 в сочетании с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или с производными бороновой кислоты А.2.1 - А.2.157.

Таблица 11

Примеры 818-1021

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
818	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)-3-метоксифенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.62 (А)	484.06
819	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(5-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1Н-индол-2-карбонитрил	0.61 (А)	468.03
820	1-(2-{6-[3-Этокси-4-((5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил)-пиримидин-4-иламино]-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.78 (А)	516.03
821	1-(2-{6-[4-(2,5-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.62 (А)	481.82
822	1-{2-[6-(3-Этил-4-гидроксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.75 (А)	432.11

823	1-(2-{6-[4-(1,5-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.62 (А)	481.89
824	1-(2-{6-[4-(1,2-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.62 (А)	481.83
825	7-Фтор-1-(2-{6-[4-((5-оксо-4,5-дигидро-[1,2,4]оксадиазол-3-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.73 (А)	471.99
826	7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-гидроксикоксетан-3-ил)-4-метокситиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.73 (А)	496.34
827	1-(2-{6-[4-(2-Циклопропил-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.64 (А)	507.99
828	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенокси)-уксусная кислота	0.77 (А)	545.95
829	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.60 (А)	454.1
830	3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он	0.76 (А)	504.98
831	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-оксо-2,3-дигидро-[1,2,4]-оксадиазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.72 (А)	472.06
832	5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-тиофен-2-карбоновая кислота	0.84 (А)	525.09
833	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксифенил)-уксусная кислота	0.76 (А)	504.11
834	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилфенокси)-уксусная кислота	0.74 (А)	490.06
835	3-(2-Этоксид-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он	0.78 (А)	489.05
836	2-Бутокси-6-хлор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил-1,1,2,2,2,4)амино)пиримидин-4-ил)бензойная кислота	0.79 (А)	531.17
837	5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.86 (А)	489
838	5-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-(2,2,2-трифторэтоксид)-тиофен-2-карбоновая кислота	0.84 (А)	525.12
839	рац-2-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-пропионовая кислота	0.75 (А)	508.18
840	5-{6-[2-(2-Циано-3-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.89 (А)	475.92
841	(2-Хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-уксусная кислота	0.72 (А)	495.99
842	[6-(3-Этоксид-4-оксазол-2-илфенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.76 (А)	488.18
843	рац-2-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенокси)-пропионовая кислота	0.72 (А)	509.18
844	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтоксид)-бензойная кислота	0.74 (А)	519.14
845	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтоксид)-бензойная кислота	0.74 (А)	519.17
846	5-{6-[2-(2-Циано-3-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (А)	426.05
847	(3-Этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-уксусная кислота	0.72 (А)	485.1

848	{6-[4-(4,5-Диметилксазол-2-ил)-3-этоксифенил]-пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.80 (A)	516.23
849	[6-(4-Бензооксазол-2-ил-3-этоксифенил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этил]-амин	0.85 (A)	538.19
850	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-цианоиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.89 (A)	475.91
851	5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	440.03
852	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил	0.73 (A)	471.03
853	N-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксаламовая кислота	0.72 (A)	519.11
854	(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-уксусная кислота	0.74 (A)	496.03
855	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метоксифенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил	0.75 (A)	501.02
856	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-цианоиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.94 (A)	525.9
857	5-{6-[2-(2-Циано-5,6-дифтор-4-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.91 (A)	508.15
858	5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.90 (A)	489.98
859	5-{6-[2-(2-Циано-7-фториндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.88 (A)	476.16
860	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[5-(3-метоксиоксетан-3-ил)-тиофен-2-ил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1Н-индо-2-карбонитрил	0.80 (A)	479.95
861	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.74 (A)	505.11
862	рац-1-(2-{6-[4-(1,2-Дигидроксиэтил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил	0.63 (A)	448.08
863	1-(2-{6-[4-(2-Циклопропил-1Н-имидазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил	0.63 (A)	493.94
864	5-{6-[2-(6-Хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.82 (A)	505.09
865	(4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.72 (A)	487.1
866	7-Фтор-1-{2-[6-(4-гидрокси-3-трифторметоксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил	0.77 (A)	488.07
867	1-{2-[6-(3-Хлор-4-гидроксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил	0.73 (A)	438.02
868	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-7-фтор-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.87 (A)	509.05
869	5-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокси-тиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	501.11
870	(4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота	0.69 (A)	488.09
871	5-{6-[2-(6-Хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.79 (A)	487.11
872	2-Бутокси-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.79 (A)	504.2
873	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдо-1-ил)-этиламино]-	0.73 (A)	490.08

	пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-уксусная кислота		
874	4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенол	0.76 (A)	477.06
875	3-Этокси-5-{6-[2-(3-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.77 (A)	441
876	5-{6-[2-(2-Циано-3-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.81 (A)	452.05
877	(2-Этокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-уксусная кислота	0.76 (A)	478.22
878	2-Бутокси-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.80 (A)	511.19
879	5-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновая кислота	0.80 (A)	451.17
880	5-{6-[2-(2,4-Диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.76 (A)	437.18
881	3-(2-Этокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он	0.73 (A)	487.05
882	(2-Этокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фениламино)-уксусная кислота	0.73 (A)	494.17
883	5-{6-[2-(4,7-Дихлор-5-фтор-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.86 (A)	508.94
884	2-Бутокси-4-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.82 (A)	527.18
885	5-{6-[2-(7-Хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	504.98
886	(4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-уксусная кислота	0.69 (A)	465.03
887	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-дифторуксусная кислота	0.66 (A)	481.91
888	2-Циано-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.71 (A)	446.18
889	5-{6-[2-(4,6-Дихлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.86 (A)	501.94
890	5-{6-[2-(2-Циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.82 (A)	484.01
891	5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.81 (A)	465.92
892	5-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.78 (A)	452.02
893	(4-{6-[2-(2-Циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифеноксид)-уксусная кислота	0.74 (A)	508.04
894	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифеноксид)-уксусная кислота	0.72 (A)	490.05
895	(4-{6-[2-(2-Циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.77 (A)	507.28
896	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.74 (A)	475.31
897	Сложный этиловый эфир (4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-уксусной кислоты	0.78 (A)	463.12
898	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метоксипиримидин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1H-индол-2-карбонитрил	0.77 (A)	419.15
899	1-{2-[6-(3-Этокси-4-гидроксифенил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил	0.74 (A)	448.1
900	Амид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-	0.71 (A)	437.11

	этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновой кислоты		
901	5-{6-[2-(2-Циано-7-фториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.81 (A)	426.07
902	5-{6-[2-(2-Циано-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.79 (A)	438.08
903	5-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	441.96
904	5-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновая кислота	0.88 (A)	478
905	2-Бутокси-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-фторбензойная кислота	0.8 (A)	522.13
906	2-Бутокси-6-хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.81 (A)	538.09
907	2-Хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойная кислота	0.78 (A)	524.08
908	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойная кислота	0.77 (A)	508.11
909	5-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.80 (A)	468.05
910	5-{6-[2-(2-Циано-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.85 (A)	488.07
911	5-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.89 (A)	492.05
912	5-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота	0.93 (A)	527.97
913	2-Хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-6-изобутоксибензойная кислота	0.81 (A)	538.09
914	(4-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусная кислота	0.75 (A)	528.03
915	(4-{6-[2-(4-Хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.75 (A)	491
916	(4-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-уксусная кислота	0.78 (A)	527.08
917	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-дифторметоксибензойная кислота	0.76 (A)	497.97
918	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метокси-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.73 (A)	458.1
919	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.69 (A)	472.07
920	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.65 (A)	458.38
921	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.69 (A)	458.09
922	3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-5-этилсульфанилбензойная кислота	0.77 (A)	492.03
923	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1Н-индол-2-карбонитрил	0.69 (A)	455.15
924	3-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-пропионовая кислота	0.75 (A)	504.19
925	(6-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидроиндазол-1-ил)-уксусная кислота	0.66 (A)	501.83
926	3-(3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-	0.79 (A)	520.15

	пиримидин-4-ил}-5-этоксифеноксид-пропионовая кислота		
927	3-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксифеноксид)-пропионовая кислота	0.76 (A)	520.14
928	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксид-3-фторбензойная кислота	0.78 (A)	494.14
929	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензолсульфонамид	0.78 (A)	511.13
930	1-(2-{6-[3-Этоксид-4-(3Н-[1,2,3] триазол-4-ил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-7-фтор-4-метоксид-1Н-индол-2-карбонитрил	0.77 (A)	499.14
931	(Е)-3-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-акриловая кислота	0.83 (A)	508.14
932	3-(5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)-пропионовая кислота	0.83 (A)	510.16
933	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гидроксид-3,4-диоксоциклобут-1-енил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метоксид-1Н-индол-2-карбонитрил	0.69 (A)	484.03
934	(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидфенил)-оксоуксусная кислота	0.70 (A)	504.15
935	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота	0.78 (A)	506.15
936	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойная кислота	0.87 (A)	506.17
937	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота	0.77 (A)	506.11
938	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойная кислота	0.86 (A)	506.14
939	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойная кислота	0.77 (A)	492.13
940	5-{6-[2-(2-Циано-5,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	484.1
941	5-{6-[2-(4-Хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.84 (A)	504.04
942	5-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	484.1
943	5-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота	0.83 (A)	500.09
944	(4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидфеноксид)-уксусная кислота	0.73 (A)	524.13
945	(4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксидфениламино)-уксусная кислота	0.76 (A)	523.13
946	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойная кислота	0.78 (A)	488.16
947	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойная кислота	0.76 (A)	474.16
948	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилбензойная кислота	0.73 (A)	460.14
949	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-изобутоксидбензойная кислота	0.79 (A)	504.12
950	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-пропоксидбензойная кислота	0.76 (A)	490.14
951	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	0.85 (A)	476.16
952	4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	0.73 (A)	474.08
953	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-	0.75 (A)	492.12

	пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота		
954	4-{6-[2-(2-Циано-6-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	0.83 (A)	492.14
955	4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойная кислота	0.78 (A)	510.08
956	4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.76 (A)	478.11
957	4-{6-[2-(2-Циано-6,7-дифтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота	0.75 (A)	494.13
958	4-{6-[2-(2-Циано-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.73 (A)	443.21
959	Сложный метиловый эфир 2-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-6-карбоновой кислоты	0.93 (A)	485.06
960	2-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-5-карбоновая кислота	0.77 (A)	471.23
961	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-2-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.83 (A)	427.29
962	Сложный метиловый эфир 2-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-индол-5-карбоновой кислоты	0.87 (A)	485.19
963	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(2-метоксиэтокси)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1Н-индол-2-карбонитрил	0.84 (A)	462.04
964	7-Фтор-1-(2-{6-[4-(2-гидроксиэтокси)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.68 (A)	448.1
965	Сложный 2-этиловый эфир 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фталевой кислоты	0.75 (A)	503.81
966	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.75 (A)	427.14
967	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.59 (A)	428.14
968	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-3-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.76 (A)	427.16
969	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.74 (A)	427.17
970	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.65 (A)	458.11
971	N-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-формамид	0.68 (A)	431.14
972	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.70 (A)	445.08
973	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.74 (A)	459.06
974	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-бензойная кислота	0.70 (A)	432.13
975	1-{2-[6-(2-Азетидин-1-илпиридин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.70 (A)	444.1
976	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4'-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.75 (A)	472.16
977	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индазол-5-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.89 (E)	428.08
978	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.89 (E)	428.08

979	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.90 (Е)	428.08
980	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.97 (Е)	442.08
981	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(6-метокси-1Н-индазол-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.87 (Е)	458.09
982	1-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиридин-4-ил}-2-метоксифенил)-3-этилмочевина	0.95 (Е)	504.12
983	N-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиридин-4-ил}-бензил)-метансульфонамид	0.91 (Е)	495.08
984	1-{2-[6-(1Н-Бензоимидазол-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.82 (Е)	428.05
985	1-{2-[6-(3Н-Бензотриазол-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.61 (Е)	429.05
986	1-{2-[6-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	1.02 (Е)	429.1
987	7-Фтор-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.80 (Е)	444.07
988	1-{2-[6-(2-Аминопиридин-4-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.84 (Е)	404.02
989	(4-{6-((2-(2-Циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиридин-4-ил}фенил)бороновая кислота	0.69 (А)	432.17
990	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидронзохинолин-6-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.68 (А)	457.09
991	7-Фтор-4-метокси-1-[2-(2'-метокси-[4,5']бипиридинил-6-иламино)-этил]-1Н-индол-2-карбонитрил	0.74 (А)	420.16
992	1-{2-[6-(3-Этокс-4-формилфенил)-пиридин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.91 (Е)	460.12
993	1-{2-[6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.81 (Е)	407.09
994	7-Фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.82 (Е)	427.1
995	7-Фтор-1-[2-(6-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илпиридин-4-иламино)-этил]-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.72 (Е)	428.1
996	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиридин-4-ил}-N-(2-метоксиэтил)-бензамид	0.77 (Е)	489.14
997	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-пирролидин-1-илпиридин-4-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.79 (Е)	458.16
998	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1,3,5-триметил-1Н-пиразол-4-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.74 (Е)	420.14
999	Сложный метиловый эфир 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиридин-4-ил}-2-фторбензойной кислоты	0.82 (А)	464.09
1000	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоимидазол-5-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.65 (А)	444.12
1001	7-Фтор-1-{2-[6-(4-гидрокси-3-триформетилфенил)-пиридин-4-иламино]-этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.77 (А)	472.03
1002	3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиридин-4-ил}-5-этоксibenзойная кислота	0.74 (А)	476.12
1003	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-морфолин-4-илпиридин-4-ил)-пиридин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.78 (Е)	474.15
1004	(3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиридин-4-ил}-фенил)-уксусная кислота	0.69 (А)	446.15
1005	3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-	0.71 (А)	462.14

	пиримидин-4-ил}-5-метоксибензойная кислота		
1006	1-{2-[6-(2-Диформетокси-пиримидин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил	0.87 (А)	455.08
1007	7-Фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-трифторметилпиримидин-4-ил)-пиримидин-4-иламино]-этил}-1Н-индол-2-карбонитрил	0.89 (А)	457.07
1008	5-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-3-карбоновая кислота	0.74 (А)	438.09
1009	Сложный этиловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-3-карбоновой кислоты	0.88 (А)	465.94
1010	4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.76 (А)	461.19
1011	3-(3-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-пропионовая кислота	0.70 (А)	460.17
1012	4-{6-[2-(5,7-Дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.82 (А)	452.2
1013	3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-ил)-пропионовая кислота	0.81 (А)	513.06
1014	3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота	0.67 (А)	454.16
1015	3-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-пропионовая кислота	0.81 (А)	499.18
1016	(Е)-3-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-ил)-акриловая кислота	0.81 (А)	497.09
1017	4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойная кислота	0.74 (А)	449.96
1018	7-Фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)-фенил]-пиримидин-4-иламино}-этил)-1Н-индол-2-карбонитрил	0.73 (А)	502
1019	3-(4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-фенил)-пропионовая кислота	0.7 (А)	460.17
1020	3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.85 (А)	457.96
1021	3-Хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновая кислота	0.88 (А)	493.99

Пример 1022. N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбонил)метансульфонамид.

Следуя методу, описанному для примера 809, используя 3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиофен-2-карбоновую кислоту (пример 258), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[M+H]^+ = 548.04$.

Пример 1023. Метиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты.

К раствору 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (пример 805, 34 мг, 0.071 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют метиламин (0.056 мл, 0.092 ммоль), ТЕА (0.030 мл, 0.212 ммоль) и НАТУ (40.3 мг, 0.106 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивают при КТ в течение ночи. РС очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (21 мг, 60%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.85$ мин; $[M+H]^+ = 495.16$.

Следуя методу, описанному для примера 1023, соединения примеров 1024 -1030, перечисленные в табл. 12, получают, используя подходящий амин.

Таблица 12

Примеры 1024-1030

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1024	Этиламинид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.88 (А)	509.16
1025	Диметиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.84 (А)	509.16
1026	(2-Гидроксиэтил)-амид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.78 (А)	525.14
1027	Изопропиламид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.92 (А)	523.17
1028	(2-Метоксизтил)-амид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.87 (А)	539.17
1029	5-(6-((2-(2-Циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этокси-N-сульфамонлтиофен-2-карбоксамид	0.83 (А)	560.07
1030	Гидроксиамид 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксининдол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.83 (А)	497.04

Пример 1031. (3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)метанол.

Алюмогидрид лития (2 М в ТГФ, 0.875 мл, 1.75 ммоль) при КТ по каплям добавляют к 3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоте (пример 258, 285 мг, 0.585 ммоль) в ТГФ (20 мл). РС перемешивают при КТ в течение ночи. По каплям добавляют алюмогидрид лития (2 М в ТГФ, 0.875 мл, 1.75 ммоль) и РС перемешивают в течение 1.5 ч. РС охлаждают при 0°C и гасят насыщ. водн. раствором соли Рошеля (приблизительно 50 мл). РС экстрагируют с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью ФХ (ДХМ:MeOH, от 100:0 до 97:3) дает указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (86 мг, 32%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.73 мин; [M+H]⁺ = 457.12.

Пример 1032. 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-изопропокситиазол-5-карбоновая кислота.

К раствору этил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропокситиазол-5-карбоксилата (45.8 мг, 0.0891 ммоль) в MeOH (2 мл), ТГФ (1 мл) и H₂O (0.4 мл) при КТ добавляют моногидрат гидроксида лития (11.2 мг, 0.267 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 40 ч. Растворители удаляют в вакууме. Оставшуюся водную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (2×). Основной водный слой подкисляют до pH 3-4, используя 1н. HCl, и экстрагируют с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого порошка (29 мг, 67%).

ЖХ-МС А: t_R = 0.87 мин; [M+H]⁺ = 486.08.

а) Этил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропокситиазол-5-карбоксилат.

К раствору этил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-гидрокситиазол-5-карбоксилата (50 мг, 0.0891 ммоль) в ДМФА (1 мл) при КТ добавляют K₂CO₃ (25.8 мг, 0.183 ммоль). РС перемешивают в течение 15 мин при 60°C, затем добавляют 2-йодпропан (0.0107 мл, 0.107 ммоль) и РС перемешивают в течение ночи при той же температуре. РС дают остыть до КТ. Полученный в результате раствор распределяют между EtOAc и водой. Органический слой промывают еще один раз водой, затем соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого остатка (50 мг, 99%).

ЖХ-МС А: t_R = 1.03 мин; [M+H]⁺ = 514.03.

б) Этил 2-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-гидрокситиазол-5-карбоксилат.

К раствору 6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-карботиоамида (625 мг, 1.74 ммоль) в толуоле (20 мл) при КТ добавляют пиридин (0.564 мл, 6.96 ммоль) и диэтилброммалонат (0.322 мл, 1.74 ммоль). РС нагревают при 110°C в течение 3.5 ч. Диэтилброммалонат (80 мкл) добавляют к РС, которую выдерживают при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Ее охлаждают до КТ и концентрируют в вакууме. Остаток распределяют между EtOAc и водой. pH водного слоя доводят до pH 7, используя 1н. HCl. Полученный в результате водный слой два раза экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой и соляным

раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают досуха. Остаток растирают в Et_2O , отфильтровывают и сушат, получая указанное в заголовке соединение в виде темно-оранжевого порошка (500 мг, 61%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.01$.

с) 6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-карботиоамид.

К суспензии 6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-карбонитрила (1233 мг, 3.79 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляют гидрат гидросульфида натрия (842 мг, 11.4 ммоль) при КТ. РС перемешивают при 90°C в течение 2 ч, охлаждают до КТ и концентрируют при пониженном давлении. Остаток распределяют между H_2O и EtOAc . Водный слой повторно экстрагируют 2× с помощью EtOAc . Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (Нерт: EtOAc , от 100:0 до 70:30), получая указанное в заголовке соединение в виде ярко-желтого порошка (730 мг, 54%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360.02$.

d) 6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-карбонитрил.

Эту реакцию проводят в двух 20 мл пробирках для микроволновой печи. В каждую МВ пробирку загружают 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.25, 300 мг, 0.896 ммоль), цианид цинка (161 мг, 1.34 ммоль) и ДМФА (10 мл). РС дегазируют, затем добавляют тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (104 мг, 0.0896 ммоль). Пробирки для микроволновой печи закупоривают и РС нагревают, используя микроволновый инициатор, при 180°C в течение 20 мин. К каждой пробирке для микроволновой печи добавляют цианид цинка (161 мг, 1.34 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (104 мг, 0.0896 ммоль). Каждую пробирку для микроволновой печи закупоривают и РС нагревают, используя микроволновый инициатор, при 180°C в течение 20 мин. 2 партии объединяют, фильтруют через стеклянный микроволоконный фильтр, промывают EtOAc . Фильтрат промывают водой, водную фазу повторно два раза экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические экстракты промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью ФХ (Нерт: EtOAc , от 100:0 до 70:30) дает указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (295 мг, 51%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326.26$.

Следуя методу, описанному для примера 1032, соединения примеров 1033-1035, перечисленные в табл. 13, получают, используя подходящий алкилийодид.

Таблица 13

Примеры 1033-1035

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1033	2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-метокситиазол-5-карбоновая кислота	0.80 (А)	458.07
1034	4-Этоксид-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновая кислота	0.84 (А)	472.07
1035	2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-4-пропокситиазол-5-карбоновая кислота	0.89 (А)	486.25

Пример 1036. 2-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-изобутилтиазол-5-карбоновая кислота.

В МВ пробирку загружают 6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)-пиримидин-4-карботиоамид (пример 1032 с, 100 мг, 0.278 ммоль) и EtOH (2 мл), ее продувают N_2 и добавляют этил 2-хлор-5-метил-3-оксогексаноат (90.8 мг, 0.417 ммоль). Пробирку закрывают колпачком, и ее нагревают при 90°C в течение ночи. Ее охлаждают до КТ и РС распределяют между EtOAc и насыщ. водн. NaHCO_3 . Водную фазу повторно экстрагируют с помощью EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Нерт до Нерт: EtOAc 80:20), получая промежуточный сложный эфир. Его растворяют в MeOH (5 мл) и обрабатывают 2н. NaOH (5 мл). РС перемешивают при КТ в течение ночи, концентрируют при пониженном давлении, и остаток подкисляют 1н. HCl и экстрагируют с помощью EtOAc (2×). Органические экстракты сушат (MgSO_4), фильтруют и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (48 мг, 36%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.15$.

Пример 1037. 4-Этил-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновая кислота.

Следуя методу, описанному для примера 1036, используя метил 2-хлор-3-оксоалерат, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.6$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.00$.

Пример 1038. 4-трет-Бутил-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-тиазол-5-карбоновая кислота.

Следуя методу, описанному для примера 1036, используя метил 2-хлор-4,4-диметил-3-оксопентаноат, указанное в заголовке соединения получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 484.14$.

Пример 1039. 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-(2-оксаспиро[3.3]гепт-6-илокси)бензойная кислота.

К раствору 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-гидроксибензойной кислоты (50 мг, 0.115 ммоль) (60 мг, 0.137 ммоль), ТВАІ (10.3 мг, 0.0275 ммоль) и CS_2CO_3 (134 мг, 0.412 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют 6-йод-2-оксаспиро[3.3]гептан (97.3 мг, 0.412 ммоль) и РС нагревают при 130°C в течение 3 ч в микроволновой печи. Добавляют NaOH 10% (0.275 мл, 0.687 ммоль) и РС перемешивают при КТ до полного омыления (1 ч). Смесь фильтруют, промывают MeOH и очищают с помощью преп. ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (30 мг, 40%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 533.19$.

а) 4-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-гидроксибензойная кислота.

Указанное в заголовке соединения получают в соответствии с синтезом А.1.1.1, описанным выше, используя 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.25) и 2-гидрокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензойную кислоту.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.69$ мин; $[M+H]^+ = 437.16$.

Пример 1040. 1-(2-Этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)-2-гидроксиэтанол.

К раствору 1-(2-этоксид-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этан-1-она (57 мг, 0.123 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляют ТЕА (0.0515 мл, 0.37 ммоль). Смесь охлаждают при 0°C и по каплям добавляют триметилсилил трифторметансульфонат (0.041 мл, 0.222 ммоль). РС перемешивают в течение 10 мин при 0°C, затем нагревают до КТ и перемешивают в течение 4 ч. Смесь промывают насыщенным водным $NaHCO_3$ (3 мл) и экстрагируют с помощью ДХМ. Органический слой сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в ДХМ (1.5 мл) и по каплям добавляют к охлажденной (-10°C) суспензии 3-хлорпербензойной кислоты (41.4 мг, 0.185 ммоль) в ДХМ (1.5 мл). РС перемешивают при -10°C в течение 45 мин, затем дают нагреться до КТ в течение 1 ч. Ее разбавляют ДХМ (5 мл) и выливают в 10 мл 20% раствора $Na_2S_2O_3$. Смесь энергично перемешивают в течение 30 мин. Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором Na_2CO_3 (20 мл) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединения в виде зеленого твердого вещества (3 мг, 5%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 479.21$.

а) 1-(2-Этоксид-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этан-1-он.

Следуя общей методике А, используя А.1.25 и 1-(2-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-он, указанное в заголовке соединения получают в виде бежевого твердого вещества (50 мг, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 463.23$.

б) 1-(2-Этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этан-1-он.

Следуя методике, описанной для синтеза А.2.3, используя 1-(4-бром-2-этоксифенил)этан-1-он, указанное в заголовке соединения получают в виде белого твердого вещества (50 мг, 99%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 291.21$.

Пример 1041. Сложный метиловый эфир (4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)-карбаминовой кислоты.

К раствору [6-(4-аминофенил)пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-амина (пример 4, 50 мг, 0.117 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют DIPEA (0.06 мл, 0.351 ммоль) и метил-хлорформат (0.0109 мл, 0.14 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 30 мин, затем распределяют между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Органический слой сушат ($MgSO_4$) и концентрируют. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (18 мг, 34%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 450.04$.

Пример 1042. Сложный метиловый эфир (2-этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фениламино)уксусной кислоты.

К раствору (2-этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фениламино)уксусной кислоты (пример 811, 20 мг, 0.0392 ммоль) в MeOH (1 мл) по каплям добавляют 4н. HCl в диоксане (0.07 мл, 0.274 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение 48 ч. Сырую смесь очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислотные условия), получая указанное в заголовке соединения в виде охристого твердого вещества (14 мг, 70%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[M+H]^+ = 508.19$.

Пример 1043. Сложный карбоксиметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты.

К раствору 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (пример 805, 50 мг, 0.104 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляют K_2CO_3 (43 мг, 0.312 ммоль) и метилбромацетат (0.0197 мл, 0.208 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при КТ, затем обрабатывают 1н. NaOH (0.104 мл, 0.104 ммоль) и перемешивают при КТ в течение 30 мин. Сырую смесь фильтруют через 0.45 мкм фильтр и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (16 мг, 28%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 540.07$.

Пример 1044. Сложный диметилкарбамоилметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты.

К раствору 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (пример 805, 50 мг, 0.104 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) добавляют K_2CO_3 (43 мг, 0.312 ммоль) и каталитическое количество KI, затем добавляют 2-хлор-N,N-диметилацетамид (0.0214 мл, 0.208 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи при 30°C. Сырую смесь фильтруют через 0.45 мкм фильтр и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (34 мг, 58%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 567.11$.

Следуя методу, описанному для примера 1044, соединения примеров 1045 -1047, перечисленные в табл. 14, получают, используя подходящий алкилирующий агент.

Таблица 14

Примеры 1045-1047

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z [M+H] ⁺
1045	Сложный бутилоксиметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.97 (А)	582.11
1046	Сложный этоксикарбонилметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.94 (А)	584.16
1047	Сложный 5-метил-2-оксо-[1,3]диоксол-4-илметилловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)-этиламино]-пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты	0.92 (А)	593.97

Пример 1048. Сложный 2-диметиламиноэтиловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты.

К раствору 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (пример 805, 50 мг, 0.104 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляют гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (30.2 мг, 0.156 ммоль), 4-(диметиламино)пиридин (25.6 мг, 0.208 ммоль) и 2-диметиламиноэтанол (0.032 мл, 0.312 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение ночи. Сырую смесь фильтруют через 0.45 мкм фильтр и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (25 мг, 44%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.72$ мин; $[M+H]^+ = 553.18$.

Пример 1049. Сложный фениловый эфир 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты.

Следуя методу, описанному для примера 1048, используя фенол, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.99$ мин; $[M+H]^+ = 558.10$.

Пример 1050. Сложный этиловый эфир (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)пропионовой кислоты.

К раствору 4-(6-((2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метоксифенил трифторметансульфоната (30 мг, 0.053 ммоль) в ДМСО (0.7 мл) при КТ под аргоном добавляют этил пропионат (0.00814 мл, 0.0796 ммоль) и затем TEA (0.0222 мл, 0.159 ммоль), йодид меди (1.01 мг, 0.0053 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий (1.84 мг, 0.00159 ммоль) и LiCl (0.5 М раствор в ТГФ, 0.318 мл, 0.159 ммоль). РС перемешивают в течение 1 ч при нагревании до 100°C с помощью МВ излучения. Добавляют этил пропионат (0.00814 мл, 0.0796 ммоль), TEA (0.0222 мл, 0.159 ммоль), йодид меди (1.01 мг, 0.0053 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладий (1.84 мг, 0.00159 ммоль) и хлорид лития (0.5 М раствор в ТГФ, 0.318 мл, 0.159 ммоль) и РС нагревают в течение 2 ч при 100°C с помощью МВ излучения. Ее фильтруют через набивку целита и концентрируют. Сырой продукт разбавляют EtOAc, экстрагируют водой и очищают с помощью преп. ВЭЖХ при основных условиях, получая указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (3 мг, 11%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 513.6$.

а) 4-(6-((2-(2-Циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метокси-

фенил трифторметансульфонат.

7-Фтор-1-(2-((6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пиримидин-4-ил)амино)этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил (110 мг, 0.254 ммоль) и N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид) (97 мг, 0.266 ммоль) в ДХМ (1.75 мл) охлаждают до 0°C и добавляют ТЕА (0.0392 мл, 0.279 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин, затем дают достичь КТ и перемешивают в течение ночи. Добавляют 1н. NaOH и РС экстрагируют с помощью ДХМ, затем сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью ФХ (Hept:EtOAc) дает указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (100 мг, 70%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[M+H]^+ = 565.99$.

б) 7-Фтор-1-(2-((6-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пиримидин-4-ил)амино)этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Следуя общей методике А, используя А.1.68 и 4-гидрокси-3-метоксифенилбороновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 434.03$.

Пример 1051. {6-[4-Этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин.

К раствору 6-(4-этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ола (11.5 мг, 0.0396 ммоль) в MeCN (0.4 мл) последовательно добавляют ВОР (23.2 мг, 0.0515 ммоль) и DBU (0.00906 мл, 0.0594 ммоль) и РС перемешивают при КТ в течение 20 мин. Добавляют 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (А.1.25.1; 10.5 мг, 0.047 ммоль) и РС перемешивают при 60°C в течение 60 ч. Очистка сырой смеси с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия) дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (3 мг, 11%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 495.02$.

а) 6-(4-Этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил)пиримидин-4-ол.

4-(4-Этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил)-6-метоксипиримидин (30 мг, 0.0986 ммоль) обрабатывают 4 М HCl в диоксане (0.5 мл) и РС перемешивают при 55-60°C в течение ночи. Ее затем концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислотные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (12 мг, 42%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.59$ мин; $[M+H]^+ = 291.04$.

б) 4-(4-Этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил)-6-метоксипиримидин.

К раствору 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (72 мг, 0.276 ммоль) в толуоле (2.1 мл) добавляют триметилсилилазид (0.0544 мл, 0.413 ммоль) и оксид дибутилолова (6.86 мг, 0.0276 ммоль). РС перемешивают при 110°C в течение ночи в запаянной трубке. Растворитель упаривают, затем остаток растворяют в MeOH и доводят до pH 10 с помощью 2 М NaOH. Раствор загружают на РЕАХ картридж для выполнения стандартного протокола захвата и высвобождения, что дает указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (43 мг, 51%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; $[M+H]^+ = 305.06$.

с) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил.

Следуя методике, описанной для А.1.64.3, используя 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.91$ мин; $[M+H]^+ = 262.14$.

д) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Следуя методике, описанной для А.1.64.4, используя 3-этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.73$ мин; $[M+H]^+ = 280.14$.

е) 3-Этокси-5-(6-метоксипиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Смесь 4-хлор-6-метоксипиримидина (712 мг, 4.83 ммоль), А.1.68 (300 мг, 1.01 ммоль) и моногидрата ортофосфата калия (695 мг, 3.02 ммоль) в ДМФА (5 мл) и воде (0.109 мл, 6.04 ммоль) дегазируют в течение 15 мин. Затем добавляют аддукт дихлор(1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II) - дихлорметан (82.2 мг, 0.101 ммоль) и раствор перемешивают в течение ночи при КТ. РС распределяют между насыщ. водн. NaHCO₃ и EtOAc. Водный слой промывают два раза EtOAc, затем его доводят до pH 1 посредством 2 М HCl и один раз экстрагируют с помощью AcOEt. Этот последний органический слой дополнительно промывают (3×) соляным раствором, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Hept до Hept/EtOAc 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0.054 г, 19%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; $[M+H]^+ = 280.96$.

Пример 1052. 3-Этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-гидрокситиофен-2-карбоксамидин.

Суспензию 3-этокси-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (50 мг, 0.111 ммоль), гидрохлорида гидроксиламина (15.5 мг, 0.221 ммоль) и NaHCO₃ (23.3 мг, 0.277 ммоль) в воде (0.025 мл) и EtOH (0.45 мл) перемешивают в запаянной трубке при

90°C в течение 2 ч. После достижения КТ РС разбавляют водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой затем два раза промывают соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (hept/EtOAc 2:8), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (20 мг, 37%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.71$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485.04$.

а) 3-Этоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрил.

Смесь 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбонитрила (78 мг, 0.294 ммоль), 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (А.1.25.1; 65.2 мг, 0.294 ммоль) и TEA (0.123 мл, 0.881 ммоль) в iPrOH (1 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи. Суспензию разбавляют водой и твердое вещество отфильтровывают, промывают водой и затем сушат в высоком вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (106 мг, 80%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.97$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452.11$.

б) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбонитрил.

Следуя методике, описанной для А.1.64.3, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксамид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.92$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 266.01$.

с) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоксамид.

Следуя методике, описанной для А.1.64.4, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284.06$.

д) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя методике, описанной для примера 1051 е), используя 4,6-дихлорпиримидин, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.75$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 285.05$.

Пример 1053. 1-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)этанол.

Борогидрид натрия (4 мг, 0.106 ммоль) при КТ добавляют к раствору 1-(3-этоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он (8 мг, 0.0171 ммоль) в EtOH (0.5 мл) и РС перемешивают при КТ в течение 3 ч, затем гасят путем добавления по каплям ацетона и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept->hept/AcOEt 1:1), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (4.5 мг, 56%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.06$.

а) 1-(3-Этоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он.

Следуя методике, описанной для примера 1051, используя 1-(3-этоксис-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.09$.

б) 1-(3-Этоксис-5-(6-гидрокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он.

Следуя методике, описанной для примера 1051а, используя 1-(3-этоксис-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.67$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 275.15$.

с) 1-(3-Этоксис-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)этан-1-он.

К раствору 3-этоксис-5-(6-метокси-пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбонитрила (пример 1051с; 317 мг, 1.21 ммоль) в ТГФ (7.0 мл) по каплям добавляют бромид метилмагния (3М в ТГФ, 1.4 мл, 4.25 ммоль) при 0°C, затем РС перемешивают при КТ в течение ночи. Смесь при 0°C гасят 2Н. водным раствором HCl и перемешивают при КТ в течение ночи. Двухфазную смесь доводят до pH 10-11 посредством 5% водного NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу промывают соляным раствором (2×), сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (Hept->hept/AcOEt 1:1), получая ожидаемый продукт в виде желтого твердого вещества (123 мг, 36%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.88$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.15$.

Пример 1054. 3-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-он.

Раствор 3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-гидрокси-тиофен-2-карбоксамидина (пример 1052; 18 мг, 0.0371 ммоль), 1,1'-карбонилдидиазола (9.04 мг, 0.0557 ммоль) и DBU (0.01 мл, 0.0656 ммоль) в диоксане (0.3 мл) перемешивают при 90°C в течение 3 ч. После достижения КТ РС разбавляют ДХМ и промывают 2 М HCl. Органический слой отделяют на картридже для фазового разделения и концентрируют при пониженном давлении. Очистка с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия) дает указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого

твёрдого вещества (7.6 мг, 40%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.87$ мин; $[M+H]^+ = 510.97$.

Пример 1055. 7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-фтороксетан-3-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

К перемешиваемой суспензии 7-фтор-1-(2-{6-[5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила (6 мг, 0.0129 ммоль) в ДХМ (0.2 мл) добавляют трифторид диэтиламиносеры (0.01 мл, 0.0734 ммоль) при -78°C . РС перемешивают при -78°C в течение 50 мин, затем дают нагреться до КТ и гасят MeOH. РС концентрируют и остаток очищают с помощью ФХ (Hept->Hept/EtOAc 6:4), получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (5.5 мг, 91%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; $[M+H]^+ = 468.04$.

а) 7-Фтор-1-(2-{6-[5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Следуя общей методике А, используя 1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил (А.1.68) и 3-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-ил)оксетан-3-ол (А.2.135), указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого твёрдого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[M+H]^+ = 469.09$.

Пример 1056. Сложный метиловый эфир (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)метилкарбаминовой кислоты.

Смесь метил (4-(6-((трет-бутоксикарбонил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)-амино)пиримидин-4-ил)фенил)(метил)карбамата (36 мг, 0.0807 ммоль) в 4н. HCl в диоксане (0.75 мл, 2.6 ммоль) перемешивают при КТ в течение 50 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении. Остаток распределяют между ДХМ и насыщ. водн. NaHCO_3 . Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (17 мг, выход 45%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 475.07$.

а) Метил (4-(6-((трет-бутоксикарбонил)(2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)-пиримидин-4-ил)фенил)(метил)карбамат.

Следуя методике, описанной для А.1.68.1, используя метил (4-(6-хлорпиримидин-4-ил)фенил)(метил)карбамат и трет-бутил (2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат (А.1.68.2), указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твёрдого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.07$ мин; $[M+H]^+ = 575.09$.

б) Метил (4-(6-хлорпиримидин-4-ил)фенил)(метил)карбамат.

К раствору 4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-N-метиланилина (86.1 мг, 0.361 ммоль) в ДХМ (3.1 мл) добавляют DIPEA (0.189 мл, 1.08 ммоль) и метилхлорформиат (0.0338 мл, 0.433 ммоль). РС перемешивают при КТ в течение 45 мин, затем распределяют между водой (5 мл) и ДХМ (5 мл). Органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают с помощью ФХ (гептан-EtOAc 7:3), получая указанный в заголовке продукт в виде белого твёрдого вещества (100 мг, колич.).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[M+H]^+ = 278.13$.

с) 4-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-N-метиланилин.

Следуя общей методике А, используя 4,6-дихлорпиримидин и сложный пинаколовый эфир 4-(метиламино)фенилбороновой кислоты, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твёрдого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.81$ мин; $[M+H]^+ = 220.15$.

Пример 1057. 5-{6-[2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновая кислота.

Смесь 2-(3,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин (48 мг, 0.169 ммоль), 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты (пример 1052-d; 81 мг, 0.34 ммоль) и ТЕА (0.117 мл, 0.843 ммоль) в iPrOH (1.7 мл) перемешивают при 90°C в течение 2 дней. РС концентрируют и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твёрдого вещества (13.5 мг).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 488.80$.

а) 2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этан-1-амин.

Следуя методике, описанной для А.1.1.1, используя 3,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол, указанное в заголовке соединение получают в виде оранжевого масла.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.58$ мин; $[M+MeCN]^+ = 282.02$.

б) 3,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол.

К раствору 3,7-дифтор-4-метокси-2-метил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (112 мг, 0.332 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют фторид тетрабутиламмония (1н. в ТГФ, 0.5 мл, 0.498 ммоль). РС нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч, затем охлаждают до КТ, разбавляют EtOAc (10 мл), промывают

насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и соляным раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Сырой продукт очищают с помощью ФХ (EtOAc - Hept , от 0:1 до 1:9), получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (49 мг, 75%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.82$ мин; без ионизации.

с) 3,7-Дифтор-4-метокси-2-метил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол.

Следуя методике, описанной для А.1.66.3, используя 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.96$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337.90$.

d) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол.

К охлажденному льдом раствору 7-фтор-4-метоксииндолин-2,3-диона (пример 776-f; 476 мг, 2.19 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляют комплекс боран - ТГФ (раствор 1н. в ТГФ, 8 мл, 8.11 ммоль). РС перемешивают при 0°C в течение 1 ч и затем при КТ в течение ночи. HCl 1н. по каплям добавляют до достижения pH 2. РС затем нейтрализуют 2н. NaOH . Добавляют EtOAc и два слоя декантируют. Водный слой еще один раз экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои два раза промывают водой, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Сырую смесь очищают с помощью ФХ (EtOAc - Hept , от 0:1 до 1:4), получая указанное в заголовке соединение в виде зеленого масла (342 мг, 85%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.78$ мин; без ионизации.

Пример 1058. 5-{6-[2-(3,7-Дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя методике, описанной для примера 1057, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-оранжевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.89$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.90$.

a) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя общей методике А, используя 4,6-дихлорпиримидин и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (А.2.68), указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; $[\text{M}+\text{MeCN}]^+ = 349.91$.

Пример 1059. 5-{6-[2-(2-Циано-3,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя методике, описанной для примера 1056, используя 5-(6-((трет-бутоксикарбонил)(2-(2-циано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде не совсем белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.90$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523.93$.

a) 5-(6-((трет-Бутоксикарбонил)(2-(2-циано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Следуя методике, описанной для примера 1056 a), используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (пример 1058 a) и трет-бутил (2-(2-циано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 1.06$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 623.97$.

b) трет-Бутил (2-(2-циано-3,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)карбамат.

Следуя методике, описанной для А.1.64.2, используя 3,7-дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.09$.

с) 3,7-Дифтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрил.

Следуя методике, описанной для примера 1057 b), используя 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.83$ мин; без ионизации.

d) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-2-карбонитрил.

Следуя методике, описанной для А.1.64.3, используя 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-2-карбоксамид, указанное в заголовке соединение получают в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; без ионизации.

e) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-2-карбоксамид.

Следуя методике, описанной для А.1.64.4, используя 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-2-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-розового твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.80$ мин; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367.02$.

f) 3,7-Дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоновая кислота.

n-Бутиллитий (1.6 М в гексанах, 3.06 мл, 4.89 ммоль) при -78°C по каплям добавляют к раствору 3,7-дифтор-4-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индола (пример 1057 d), 1357 мг, 4.07 ммоль) в ТГФ (39 мл) и РС перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют избыток сухого газообразного CO₂. Барботирование продолжают в течение 25 мин при -78°C. Затем охлаждающую баню удаляют и смесь медленно нагревают до КТ в течение 30 мин. Смесь концентрируют досуха. Полученное белое твердое вещество растворяют в воде (75 мл) и водный раствор промывают EtOAc (75 мл). Водный слой подкисляют (до pH 1) с помощью 2н. HCl. Его затем два раза экстрагируют с помощью EtOAc (2×30 мл). Объединенные последние органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде светло-зеленого твердого вещества (1.5 г, колич.).

ЖХ-МС А: t_R = 0.84 мин; [M+H]⁺ = 368.01.

Пример 1060. [2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[5-(2Н-тетразол-5-ил)-4-трифторметилтиофен-2-ил]пиримидин-4-ил}амин.

Следуя методике, описанной для примера 1051-b, используя 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.86 мин; [M+H]⁺ = 519.04.

a) 5-(6-((2-(7-Фтор-4-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил.

Смесь 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрила (205 мг, 0.708 ммоль), 2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)этан-1-амин (А.1.25.1, 157 мг, 0.708 ммоль) и ТЕА (0.296 мл, 2.12 ммоль, 3 экв) в iPrOH (2.4 мл) перемешивают при 90°C в течение ночи. Ее затем разбавляют EtOAc, промывают два раза 1 М HCl (pH 1) и один раз соляным раствором. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток растирают в MeOH+Et₂O, получая целевой продукт в виде желтого твердого вещества (201 мг, 60%).

ЖХ-МС А: t_R = 1.01 мин; [M+H]⁺ = 476.01.

b) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил.

Следуя методике, описанной для А.1.64.3, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксаимид, указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.94 мин; без ионизации.

c) 5-(6-Хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоксаимид.

Следуя методике, описанной для А.1.64.4, используя 5-(6-хлорпиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбоновую кислоту (пример 1058-a), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.75 мин; [M+H]⁺ = 307.97.

Пример 1061. 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-гидроксис-3-трифторметилтиофен-2-карбоксаимид.

Следуя методике, описанной для примера 1052, используя 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил (пример 1060-a), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.81 мин; [M+H]⁺ = 509.03.

Пример 1062. 3-(5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-он.

Следуя методике, описанной для примера 1054, используя 5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-(трифторметил)тиофен-2-карбонитрил (пример 1060-a), указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.91 мин; [M+H]⁺ = 535.07.

Пример 1063. 4-{6-[2-(2-Циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этокси-N-гидроксibenзамид.

Следуя методике, описанной для примера 1023, используя 4-(6-((2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1H-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-2-этоксibenзойную кислоту (пример 807), указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС А: t_R = 0.74 мин; [M+H]⁺ = 491.18.

Пример 1064. 1-{2-[6-(1,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидрофалазин-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрил.

Сложный 2-этиловый эфир 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фталевой кислоты (пример 965, 51.3 мг, 0.105 ммоль) суспендируют в ДМФА (0.6 мл) и добавляют моногидрат гидразина (0.00814 мл, 0.21 ммоль). РС перемешивают при 100°C в течение 2 ч, затем разбавляют 0.4 мл ДМФА и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (29 мг, 59%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.66$ мин; $[M+H]^+ = 472.06$.

Пример 1065. 5-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-изоксазол-3-ол.

Моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (3.29 мг, 0.0188 ммоль) добавляют при КТ к раствору 3-(3-этоксис-5-{6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)амино)пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамида (11.5 мг, 0.0188 ммоль) в MeOH (0.3 мл). PC перемешивают при КТ в течение ночи, и при 55°C в течение 1 дн. Ее очищают с помощью преп. ВЭЖХ (кислотные условия), получая продукт в виде бежевого твердого вещества (1.4 мг, 15%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.79$ мин; $[M+H]^+ = 509.92$.

а) 3-(3-Этоксис-5-{6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)амино)пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-3-оксо-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)пропанамид.

К раствору этил 3-(3-этоксис-5-{6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)амино)пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-3-оксопропаноата (100 мг, 0.185 ммоль) в NMP (1.6 мл) последовательно добавляют О-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)гидроксилламин (45.1 мг, 0.37 ммоль) и DMAP (22.6 мг, 0.185 ммоль) при КТ. PC затем перемешивают при 85°C в запаянной трубке в течение 60 ч. После достижения КТ, PC распределяют между 0.5M HCl и EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Нерт до Нерт/EtOAc 1:9), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (32 мг, 38%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.84$ мин; $[M+H]^+ = 612.15$.

б) Этил 3-(3-этоксис-5-{6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)амино)пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-3-оксопропаноат.

К раствору 3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты (пример 258, 100 мг, 0.213 ммоль) в MeCN (2 мл) при КТ добавляют CDI (35.5 мг, 0.213 ммоль). PC перемешивают в течение 45 мин. Одновременно, суспензию этилмалоната калия (76 мг, 0.446 ммоль), хлорида магния (50.6 мг, 0.531 ммоль) и TEA (0.0949 мл, 0.68 ммоль) в MeCN (1 мл) перемешивают в течение 40 мин при КТ под N₂. Затем суспензию имидазолида добавляют к суспензии малоната и PC перемешивают в течение 1 ч 30 мин при 70°C. Ее затем распределяют между EtOAc и 1 M HCl. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и упаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (103 мг, 90%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.93$ мин; $[M+H]^+ = 541.10$.

Пример 1066. 5-{6-[2-(7-Фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-пиридин-2-илтиофен-2-карбоновая кислота.

трис-(Дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1.7 мг, 0.00185 ммоль) и XPhos (3.64 мг, 0.00741 ммоль) суспендируют в ТГФ (1 мл) под аргоном. PC перемешивают в течение 10 мин при 65°C. При КТ добавляют метил 3-хлор-5-{6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)амино)пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоксилат (44 мг, 0.0926 ммоль) и PC перемешивают в течение 15 мин при 65°C, затем охлаждают до КТ. По каплям добавляют 2-пиридилбромид цинка (раствор 0.5 M в ТГФ, 0.278 мл, 0.139 ммоль) и PC перемешивают в течение 5 ч при 65°C. PC фильтруют через стеклянный микроволоконный фильтр, промывают ТГФ. Фильтрат концентрируют затем растворяют в ДМФА и очищают с помощью преп. ВЭЖХ (основные условия), получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (3 мг, 6%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.76$ мин; $[M+H]^+ = 504.15$.

а) Метил 3-хлор-5-{6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)амино)пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоксилат.

В MB пробирку загружают 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)пиримидин-4-амин (A.1.25, 100 мг, 0.299 ммоль), 4-хлор-5-(метоксикарбонил)тиофен-2-бороновую кислоту (132 мг, 0.597 ммоль), 2 M Na₂CO₃ (0.45 мл, 0.896 ммоль), и DME (2 мл). PC дегазируют с помощью N₂. Добавляют комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с CH₂Cl₂ (24.4 мг, 0.0299 ммоль), пробирку закрывают колпачком и нагревают при 70°C в течение ночи. PC фильтруют через стеклянный микроволоконный фильтр Ватмана, промывают EtOAc, затем промывают насыщ. водн. NaHCO₃. Водн. слой повторно экстрагируют 2× с помощью EtOAc. Объединенную органику сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью ФХ (Н:ЕЕ, от 100:0 до 50:50), получая указанное в заголовке соединение в виде бежевого порошка (30 мг, 30%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.95$ мин; $[M+H]^+ = 475.10$.

Пример 1067. [6-(4-Этиламино)тиофен-2-ил]пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этил]амин.

Следуя общей методике В, используя 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индолил)этил)пиримидин-4-амин (A.1.25) и метил 3-(N-этил-2,2,2-трифторацетамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (A.2.157), указанное в заголовке соединение получают

после спонтанного декарбоксилирования.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 426.19$.

Следуя методу, описанному для примера 1067, соединения примеров 1068-1070, перечисленные в табл. 15, получают, используя подходящий алкилирующий агент.

Таблица 15

Примеры 1068-1070

Прим.	Соединение	t_R [мин] (ЖХ-МС)	Данные МС m/z $[M+H]^+$
1068	[6-(4-Этиламинотиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.74 (А)	410.12
1069	[6-(4-Этиламинотиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.74 (А)	410.17
1070	[6-(4-Этиламинотиофен-2-ил)-пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-этил]-амин	0.71 (А)	426.17

Пример 1071. N-Этил-N-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-3-ил)формамид.

Следуя общей методике В, используя 6-хлор-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (А.1.25) и метил 3-(N-этил-2,2,2-трифторацетамидо)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-2-карбоксилат (А.2.157), при очистке с помощью кислотной (муравьиная кислота/вода и MeCN) преп. ЖХМС и последующей сушке в высоком вакууме при 50°C наблюдают спонтанное декарбоксилирование и формилирование с получением указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 454.14$.

Пример 1072. N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)формамид.

Смесь 6-(5-амино-4-этокситиофен-2-ил)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-пиримидин-4-амин (20 мг, 0.0453 ммоль), этилформиата (0.15 мл, 1.83 ммоль) и ТЕА (0.0189 мл, 0.136 ммоль) перемешивают в запаянной трубке при 85°C в течение ночи. Ее затем разбавляют EtOAc и два раза промывают соляным раствором. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc 3:7), получая указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого твердого вещества (7.6 мг, 36%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 470.08$.

а) 6-(5-Амино-4-этокситиофен-2-ил)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)-пиримидин-4-амин.

Раствор трет-бутил (3-этоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)карбамата (25 мг, 0.0462 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (1 мл) перемешивают при КТ в течение 2 ч 30 мин, затем растворители упаривают при пониженном давлении. Остаток разбавляют EtOAc и промывают два раза насыщ. NaHCO₃ и один раз соляным раствором. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (20 мг, 94%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.74$ мин; $[M+H]^+ = 442.15$.

б) трет-Бутил(3-этоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)карбамат.

3-Этоксис-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновую кислоту (пример 258, 500 мг, 1.06 ммоль) суспендируют в трет-бутаиоле (3.6 мл) и под азотом последовательно добавляют дифенилфосфорилазид (0.241 мл, 1.08 ммоль) и ТЕА (0.15 мл, 1.07 ммоль) при КТ. РС перемешивают при 90°C в течение ночи. Добавляют дифенилфосфорилазид (0.241 мл, 1.08 ммоль) и ТЕА (0.15 мл, 1.07 ммоль) и перемешивание продолжают при 90°C в течение 4 ч. РС затем разбавляют насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагируют с помощью EtOAc. Органический слой два раза промывают соляным раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают с помощью ФХ (от Непт до Непт/EtOAc 50:50), получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (325 мг, 25%).

ЖХ-МС А: $t_R = 0.86$ мин; $[M+H]^+ = 542.16$.

Пример 1073. N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)пропионамид.

Следуя методике, описанной для примера 1023, используя 6-(5-амино-4-этокситиофен-2-ил)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (пример 1072-а) и пропионовую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.77$ мин; $[M+H]^+ = 498.00$.

Пример 1074. N-(3-Этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-3-гидроксипропионамид.

Следуя методике, описанной для примера 1023, используя 6-(5-амино-4-этокситиофен-2-ил)-N-(2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индол-1-ил)этил)пиримидин-4-амин (пример 1072-а) и 3-гидроксипропионовую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде коричневого твердого вещества.

ва.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 513.84$.

Пример 1075. (3-Этокс-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)мочевина.

Следуя методике, описанной для примера 1072-b, используя аммониевую соль 3-этокс-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индо-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)тиофен-2-карбоновой кислоты, получают трет-бутил (3-этокс-5-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1Н-индо-1-ил)этил)амино)-пиримидин-4-ил)тиофен-2-ил)карбамат (пример 1072-b) и затем указанное в заголовке соединение.

ЖХ-МС А: $t_R = 0.70$ мин; $[M+H]^+ = 485.10$.

Пример 1076. 2-(6-((2-(2-Циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индо-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-1Н-индо-6-карбоновая кислота.

Следуя общей методике В, используя 1-(2-((6-хлорпиримидин-4-ил)амино)этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индо-2-карбонитрил (А.1.68) и 2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индо-6-карбоновую кислоту, указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого порошка.

ЖХ-МС Е: $t_R = 0.64$ мин; $[M+H]^+ = 471.03$.

II. Биологические анализы.

Соединения настоящего изобретения могут быть дополнительно охарактеризованы в отношении их общих фармакокинетических и фармакологических свойств, используя общепринятые анализы, хорошо известные в данной области техники, такие как анализы ангиогенеза или анализы ингибирования роста опухоли, или, например, в отношении их биодоступности у разных видов (таких как крыса или собака); или в отношении их свойств касательно лекарственной безопасности и/или токсикологических свойств, с использованием общепринятых анализов, хорошо известных в данной области, например, относящихся к ингибированию фермента цитохрома Р450 и зависимо от времени ингибирования, активации рецептора прегнана X (PXR), связывания глутатиона, или фототоксического поведения.

Анализ ингибирования роста опухоли.

ЕМТ-6 мышьяная опухолевая модель.

Линию клеток ЕМТ-6 формировали из трансплантируемой мышью карциномы молочной железы, которая возникла у мыши BALB/cCRGL после имплантации гиперпластического альвеолярного узелка молочной железы (Volence F.J., et al., J. Surg. Oncol. 1980, 13(1):39-44), полученного из ATCC (американская коллекция типовых культур, Манассас, Виргиния, США).

ЕМТ-6 опухолевые клетки выращивают в виде монослоя при 37°C во влажной атмосфере (5% CO₂, 95% воздуха) в RPMI 1640, содержащей 2 мМ L-глутамин и дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой. Для экспериментального использования, опухолевые клетки отделяют от колбы для культур с помощью трипсина. Клетки подсчитывают в гемоцитометре и их жизнеспособность оценивают путем вытеснения трипанового синего.

Опухоли индуцируют у самок мышей BALB/c либо путем подкожной инъекции 1×10^6 ЕМТ-6 клеток в 200 мкл RPMI 1640 в правый бок, либо путем инъекции 2.5×10^5 ЕМТ-6 клеток в 50 мкл RPMI 1640 в жировую ткань молочной железы. Для последней инъекции самок мышей BALB/c анестезируют изофлураном и над боковым отделом грудной клетки на коже выполняют 5 мм разрез с целью обнажить жировую ткань молочной железы. После инъекции опухолевых клеток к грудной поверхности слегка прижимают увлажненный 95% этанолом ватный тампон с целью умертвить опухолевые клетки, которые могут просочиться из места инъекции. Кожу мышей закрывают с помощью хирургических ниток 4-0 Crinerge.

Ежедневно наблюдают за поведением и выживаемости животных и два раза в неделю измеряют массу тела и рост опухоли. Размеры опухолей измеряют с помощью штангенциркуля и объемы опухолей рассчитывают по следующей формуле:

$$\text{объем опухоли} = (\text{ширина}^2 \times \text{длина}) / 2.$$

Когда объемы опухолей достигают диапазона между 60 и 100 мм³ (в зависимости от эксперимента), начинают лечение антагонистами EP2 и/или EP4, причем соединение дают ежедневно в течение по меньшей мере 3 недель.

Массу опухоли измеряют в конце исследования.

Биологические анализы in vitro.

Антагонистическую активность соединений формулы (I) на EP2 и EP4 рецепторы определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом.

В анализе используют PathHunter™ НЕК 293 PTGER2 и PTGER4 b-аррестиновые клеточные линии от DiscoverX. Система основана на процедуре комплементации фрагментов фермента. Два комплементарных фрагмента фермента b-галактозидазы экспрессируют в стабильно трансфицированных клетках. Большую часть b-гал, называемую АФ - акцептором фермента, конденсируют с С-концом b-аррестина 2. Меньший фрагмент, называемый ProLink™ маркером, конденсируют с PTGER2 (EP2) или PTGER4 (EP4) по С-концу. При активации, b-аррестин рекрутируется, что запускает взаимодействие ProLink и АФ, позволяя комплементацию двух фрагментов b-гал и образование функционального фермента, который способен гидролизовать субстрат и генерировать хемилюминесцентный сигнал.

Анализ на основе hEP2 b-аррестина.

НЕК 293 PTGER2 b-аррестиновые клетки (DiscoverX 93-021-4C1) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014) и собирают в среде для роста (CP: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10% FCS, 1% пенициллин/стрептомицин). Высевает 5000 клеток на лунку 384-луночного планшета (белый с белым дном, Greiner 781080) в 20 мкл CP на лунку. Планшет инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч.

Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 мМ в ДМСО, и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривой зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 10 мкМ - 2 нМ или 1 мкМ - 0.2 нМ).

PGE2 (Cayman 14010, базовый раствор: 10 мМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 5 мкМ, соответствующей EC₈₀.

5 мкл разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 15 мин при 37°C. Затем 5 мкл PGE2 (конечная конц. 5 мкМ) переносят в аналитический планшет. Планшет инкубируют 120 мин при 37°C. Компоненты набора PathHunter Glo Detection Kit оттаивают и смешивают в соответствии с инструкциями производителя: 1 часть субстрата Galacton Star с 5 частями раствора Emerald ИТМ и 19 частями аналитического буфера PathHunter Cell соответственно. 12 мкл реагента переносят на аналитический планшет и инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре в темноте.

Импульсы люминесценции считывают на ридере BMG Fluostar Optima в соответствии с инструкциями производителя.

Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное значение активности в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях).

IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения.

Анализ на основе hEP4 b-аррестина.

НЕК 293 PTGER4 b-аррестиновые клетки (DiscoverX 93-030-4C1) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014) и собирают в среде для роста (CP: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430)/10% FCS, 1 % пенициллин/стрептомицин). Высевает 5000 клеток на лунку 384-луночного планшета (белый с белым дном, Greiner 781080) в 20 мкл на лунку CP. Планшет инкубируют при 37°C, 5% CO₂ в течение 24 ч.

Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 мМ в ДМСО, и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривой зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 10 мкМ - 2 нМ или 1 мкМ - 0.2 нМ).

PGE2 (Cayman 14010, базовый раствор: 100 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 20 нМ, соответствующей EC₈₀.

5 мкл разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 15 мин при 37°C. Затем 5 мкл PGE2 (конечная конц. 20 нМ) переносят в аналитический планшет. Планшет инкубируют в течение 120 мин при 37°C. Компоненты набора PathHunter Glo Detection Kit оттаивают и смешивают в соответствии с инструкциями производителя: 1 часть субстрата Galacton Star Substrate с 5 частями раствора Emerald ИТМ Solution и 19 частями аналитического буфера PathHunter Cell соответственно. 12 мкл реагента переносят на аналитический планшет и инкубируют в течение 1 ч при комнатной температуре в темноте. Импульсы люминесценции считывают на ридере BMG Fluostar Optima в соответствии с инструкциями производителя. Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное значение активности в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях). IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения. Антагонистическую активность соединений формулы (I) на EP2 и EP4 рецепторы также определяют в соответствии со следующим экспериментальным методом.

Используют линии человеческих опухолевых клеток, эндогенно экспрессирующих либо EP4, либо EP2, и контролируют накопление cAMP в клетках при PGE2 стимуляции. Клетки SF295 глиобластомы экспрессируют высокие эндогенные уровни EP2 и не экспрессируют EP4, в то время как клетки BT549 рака молочной железы экспрессируют высокие эндогенные уровни EP4 и очень низкие уровни EP2.

В качестве метода детектирования cAMP использовали HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением), работая с набором Cisbio (HTRF cAMP dynamic 2 kit, 20000 тестов, Cisbio Cat. #62AM4PEC), который основан на конкурентном иммуноанализе с использованием криплат-меченого анти-cAMP антитела и d2-меченого cAMP. Нативный cAMP, продуцируемый клетками, или немеченый cAMP (для стандартной кривой) конкурирует с экзогенно добавленным d2-меченым cAMP (акцептор) за связывание с моноклональным антителом анти-cAMP-Eu3+ криплат (донор). Сигнал FRET (резонансный

перенос энергии флуоресценции) получают только в том случае, если меченое анти-cAMP антитело связывает d2 меченый cAMP, таким образом, специальный сигнал (т.е. перенос энергии) обратно пропорционален концентрации cAMP в стандарте или образце.

Анализ на основе hEP2 cAMP.

SF295 клетки (NCI/№ 0503170) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014) и собирают в среде для роста (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1% пенициллин/стрептомицин). Клетки подсчитывают, промывают и ресуспендируют в аналитическом буфере (АБ; HBSS, 20 mM HEPES, 0.2% BSA; 2 mM IBMX). 4000 клеток в 5 мкл АБ высевает на лунку небольшого объема 384-луночного планшета (черный с плоским дном, Greiner 784076). Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 mM в ДМСО и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривой зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 30 мкМ - 0.4 нМ; 30 мкМ - 0.015 нМ или 1 мкМ - 0.01 нМ). PGE₂ (Cayman 14010, базовый раствор: 75 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 75 нМ, соответствующей EC₈₀. 2.5 мкл разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 45 мин при комнатной температуре. Вслед за этим в аналитический планшет переносят 2.5 мкл PGE₂ (конечная конц. 75 нМ). Планшет инкубируют 30 мин при комнатной температуре. Добавляют 5 мкл каждого реагента, донора (анти-cAMP криптан) и акцептора (cAMP-d2) и планшет инкубируют еще 1 ч при комнатной температуре в темноте и затем считывают с использованием ридера BMG LABTECH PHERAstar (возбуждение: 337 нм, эмиссия: 620 и 665 нм). Полученные дельта F (флуоресценция) значения (665 нм/620 нм) пересчитывают в % cAMP значения с использованием измерений cAMP калибратора, поставляемого в комплекте. Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное cAMP в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях). IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения.

Анализ на основе hEP4 cAMP.

BT549 клетки (NCI/№ 0507282) отделяют от чашек для культивирования буфером для диссоциации клеток (Invitrogen, 13151-014) и собирают в среде для роста (CP: RPMI1640 (Invitrogen 21875)/10% FCS, 1% пенициллин/стрептомицин). Клетки подсчитывают, промывают и ресуспендируют в аналитическом буфере (АБ; HBSS, 20 mM HEPES, 0.2% BSA; 2 mM IBMX). 4000 клеток в 5 мкл АБ высевает на лунку небольшого объема 384 луночного планшета (черный с плоским дном, Greiner 784076). Базовые растворы тестируемых соединений готовят с концентрацией 10 mM в ДМСО и серийно разбавляют в ДМСО до концентраций, необходимых для кривой зависимости "доза ингибирования-эффект" (интервал тестируемых концентраций: 30 мкМ - 0.4 нМ; 30 мкМ - 0.015 нМ или 1 мкМ - 0.01 нМ). PGE₂ (Cayman 14010, базовый раствор: 6 мкМ в ДМСО) используют в качестве агониста при конечной концентрации 6 нМ, соответствующей EC₈₀. 2.5 мкл разбавленных соединений переносят в аналитический планшет. Планшет предварительно инкубируют в течение 45 мин при комнатной температуре. Вслед за этим в аналитический планшет переносят 2.5 мкл PGE₂ (конечная конц. 6 нМ). Планшет инкубируют в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют 5 мкл каждого реагента, донора (анти-cAMP криптан) и акцептора (cAMP-d2), и планшет инкубируют еще 1 ч при комнатной температуре в темноте и затем считывают с использованием ридера BMG LABTECH PHERAstar (возбуждение: 337 нм, эмиссия: 620 и 665 нм). Полученные дельта F (флуоресценция) значения (665 нм/620 нм) пересчитывают в % cAMP значения с использованием измерений cAMP калибратора, поставляемого в комплекте. Для каждой концентрации соединения рассчитывают процентное cAMP в сравнении с контрольным значением ДМСО в виде среднего $\pm$ STDEV (каждую концентрацию измеряют в двух повторностях). IC₅₀ значения и кривые генерируют посредством программного обеспечения XLfit (IDBS), используя модель Dose-Response One Site model 203. Когда соединения были измерены несколько раз, приведены средние значения. Значения антагонистической активности иллюстративных соединений представлены в табл. 16:

Таблица 16

Прим.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прим.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прим.	EP ₂ IC ₅₀ [нМ]	EP ₄ IC ₅₀ [нМ]	Прим.	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
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
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
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

037953

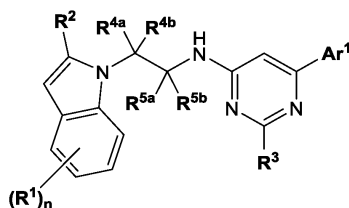
180	3	16	450	9	117	720	10	150	990	3	19
181	173	864	451	2	240	721	18	60	991	142	540
182	56	141	452	34	468	722	32	80	992	27	35
183	49	637	453	31	904	723	37	287	993	80	344
184	15	170	454	14	445	724	57	206	994	7	6
185	30	302	455	74	154	725	6	58	995	13	52
186	7	124	456	233	944	726	41	388	996	39	99
187	20	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
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
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 значения, измеренные с использованием сАМР анализа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



Формула (I),

где $(R^1)_n$ представляет собой один, два или три необязательных заместителя на индольном кольце, где указанные заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, галогена, (C_{1-3}) фторалкила, (C_{1-3}) фторалкокси или циано; или

два R^1 вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$ и оставшийся R^1 , если присутствует, представляет собой галоген;

R^2 представляет собой (C_{1-4}) алкил, галоген или циано;

R^3 представляет собой водород, метил или трифторметил;

R^{4a} и R^{4b} независимо представляют собой водород или метил;

R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой водород или метил;

Ar^1 представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из

(C_{1-6}) алкила;

(C_{1-4}) алкокси;

(C_{1-3}) фторалкила, где указанный (C_{1-3}) фторалкил необязательно замещен гидрокси;

(C_{1-3}) фторалкокси;

галогена;

циано;

(C_{3-6}) циклоалкила, где указанный (C_{3-6}) циклоалкил незамещен или монозамещен amino;

(C_{4-6}) циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C_{4-6}) циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидрокси или метокси;

(C_{3-6}) циклоалкилокси;

гидрокси;

нитро;

$-B(OH)_2$;

2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтила;

$-X^1-CO-R^{O1}$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C_{1-3}) алкилен, $-O-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-NH-(C_{1-3})$ алкилен-*, $-S-CH_2-$ *, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-$ *, $-CO-$ или (C_{3-5}) циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к группе $-CO-R^{O1}$; и

R^{O1} представляет собой

$-OH$;

$-O-(C_{1-4})$ алкил;

$-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, фенил или $-NH_2$;

$-O$ -фенил;

$-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C_{1-4}) алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

$-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{1-4}) алкокси;

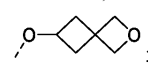
$-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$; или

(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;

$-CO-CH_2-CN$;

$-CO-CH_2-OH$;

$-CO-H$;



2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;

гидрокси (C_{1-4}) алкила;

дигидрокси (C_{2-4}) алкила;

гидрокси (C_{2-4}) алкокси;

(C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкокси;
 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил или -SO₂-(C₁₋₄)алкил; или

R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил, -CO-(C₁₋₃)алкилен-ОН или -CO-O-(C₁₋₃)алкил; или

R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидроксид(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидроксид(C₂₋₄)алкокси, бензилокси или гидроксид;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;

-SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидроксид, (C₁₋₄)алкил; или

-NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;

-S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил или 2-фторвинил;

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ила или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ила;

фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном;

бензооксазол-2-ила; или

-(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гидроксид, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил; или

Ar¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, (C₁₋₃)фторалкила или -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или

Ar¹ представляет собой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный 8-10-членный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через ароматический кольцевой фрагмент, где указанный 8-10-членный гетероцикл независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O3}, где R^{O3} представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил; или

его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R³ представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^{4a} и R^{4b}, оба, представляют собой водород и R^{5a} и R^{5b}, оба, представляют собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где Ar¹ представляет собой фенил или 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный фенил или 5- или 6-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным; где один из указанных заместителей выбирают из

(C₁₋₄)алкокси;

(C₁₋₃)фторалкила, где указанный (C₁₋₃)фторалкил незамещен или монозамещен гидроксид;

(C₃₋₆)циклоалкила, где указанный (C₃₋₆)циклоалкил незамещен или монозамещен амино;

(C₄₋₆)циклоалкила, содержащего кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидроксид или метоксид;

гидроксид;

-B(OH)₂;

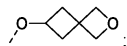
2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтила;

-X¹-CO-R^{O1}, где X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен, -O-(C₁₋₃)алкилен-*, -NH-(C₁₋₃)алкилен-*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- или (C₃₋₅)циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R^{O1} группе; и

R^{O1} представляет собой

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкил;
 -NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или -NH₂;
 -O-фенил;
 -O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;
 -O-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;
 -O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂; или
 (5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;
 -CO-CH₂-CN;
 -CO-CH₂-OH;
 -CO-H;



2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енила;
 гидрокси(C₁₋₄)алкила;
 дигидрокси(C₂₋₄)алкила;
 гидрокси(C₂₋₄)алкокси;
 (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкокси;
 -(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил или -SO₂-(C₁₋₄)алкил; или
 R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил, -CO-(C₁₋₃)алкилен-ОН или -CO-O-(C₁₋₃)алкил; или
 R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;
 -CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидрокси(C₂₋₄)алкокси, бензилокси или гидрокси;
 -NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;
 -SO₂-R^{S1}, где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C₁₋₄)алкил; или
 -NR^{N7}R^{N8}, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;
 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ила или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ила;
 бензооксазол-2-ила; или
 -(CH₂)_p-HET, где p представляет собой целое число 0 или 1 и где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила, или -NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;

и оставшийся(еся) один или два из указанных заместителей, если присутствует(-ют), независимо выбирают из

(C₁₋₆)алкила;
 (C₁₋₄)алкокси;
 (C₁₋₃)фторалкила;
 (C₁₋₃)фторалкокси;
 галогена;
 (C₃₋₆)циклоалкила;
 (C₃₋₆)циклоалкилокси;
 гидрокси;
 нитро;

-(CH₂)_m-NR^{N1}R^{N2}, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси(C₂₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₂₋₃)фторалкил или -SO₂-(C₁₋₄)алкил или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное насыщенное кольцо, необязательно содержащее один кольцевой атом кислорода или серы, где указанное кольцо незамещено или монозамещено оксо по кольцевому атому углерода, или дизамещено оксо по кольцевому атому серы;

-S-R^{S2}, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил или 2-фторвинил; или

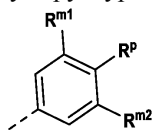
фенилокси, где фенил необязательно монозамещен галогеном; или

Ag¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно-, ди- или тризамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄) алкокси, (C₁₋₃)фторалкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰², где R⁰² представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или

Ag¹ представляет собой 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, содержащий от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный 8-10-членный гетероцикл присоединен к остальной части молекулы через ароматический кольцевой фрагмент, где указанный 8-10-членный гетероцикл независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR⁰³, где R⁰³ представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

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

Ag¹ представляет собой фенильную группу структуры (Ag-IV)



(Ag-IV),

где R^P представляет собой

(C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, где указанный (C₄₋₆)циклоалкил, содержащий кольцевой атом кислорода, незамещен или монозамещен фтором, гидрокс, или метокси;

гидрокси;

-X¹-CO-R⁰¹, где X¹ представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен, -O-(C₁₋₃)алкилен-*, -NH-(C₁₋₃)алкилен-*, -S-CH₂-, -CF₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -NH-CO-*, -CO- или (C₃₋₅)циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R⁰¹ группе; и

R⁰¹ представляет собой

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкил;

-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или -NH₂;

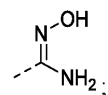
-O-CH₂-CO-R⁰⁴, где R⁰⁴ представляет собой гидрокси, или (C₁₋₄)алкокси, или -N[(C₁₋₄)алкил]₂;

-O-CH₂-O-CO-R⁰⁵, где R⁰⁵ представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

-O-CH₂-CH₂-N[(C₁₋₄)алкил]₂; или

(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;

-CO-H;



2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил;

-NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил и R^{N2} независимо представляет собой -CO-H, -CO-(C₁₋₃)алкил или -CO-(C₁₋₃)алкилен-OH;

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил или гидрокси;

-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил;

HET, где HET представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, -COOH, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила; или

-NR^{N9}R^{N10}, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;

R^{m1} представляет собой

(C₁₋₆)алкил;

(C₁₋₄)алкокси;

(C₁₋₃)фторалкил;

(C₁₋₃)фторалкокси;

галоген;

(C₃₋₆)циклоалкил;

(C₃₋₆)циклоалкилокси;
 $-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил;

или

$-SR^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил или 2-фторвинил; и

R^{m2} представляет собой водород, фтор или хлор; или

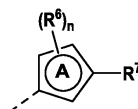
R^p представляет собой водород;

R^{m1} представляет собой 1Н-пиразол-1-ил; или

$-X^1-COOH$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен, или $-O-(C_{1-3})алкилен-*$, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-COOH$ группе; и

R^{m2} представляет собой водород, (C₁₋₄)алкокси или $-S-(C_{1-4})алкил$; или

Ar^1 представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-II)



(Ar-II)

где кольцо А представляет собой тиафенильное или тиазолильное кольцо;

где R^7 представляет собой

3-гидроксиоксетан-3-ил;

гидрокси;

2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил;

$-X^1-CO-RO^1$, где X^1 представляет собой прямую связь, (C₁₋₃)алкилен, $-O-(C_{1-3})алкилен-*$, $-NH-(C_{1-3})алкилен-*$, $-S-CH_2-*$, $-CF_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-NH-CO-*$, $-CO-$ или (C₃₋₅)циклоалкилен, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к $-CO-R^{O1}$ группе; и

R^{O1} представляет собой

$-OH$;

$-O-(C_{1-4})алкил$;

$-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, фенил или $-NH_2$;

$-O-фенил$;

$-O-CH_2-CO-R^{O4}$, где R^{O4} представляет собой гидрокси, или (C₁₋₄)алкокси, или $-N[(C_{1-4})алкил]_2$;

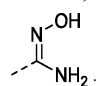
$-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкокси;

$-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})алкил]_2$; или

(5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-ил)метилокси-;

$-CO-CH_2-OH$;

$-CO-H$;



гидрокси(C₁₋₄)алкил;

$-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил;

или

R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил и R^{N2} независимо представляет собой $-CO-H$, $-CO-(C_{1-3})алкил$ или $-CO-(C_{1-3})алкилен-OH$;

$-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил, диметиламино(C₂₋₄)алкил, (C₁₋₄)алкокси, гидрокси(C₂₋₄)алкокси, бензилокси или гидрокси;

$-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C₁₋₄)алкил;

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил; или

НЕТ, где НЕТ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, где указанный 5- или 6-членный гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, $-COOH$, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила, (C₃₋₅)циклоалкила; или

$-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C₁₋₃)алкил;

$(R^6)_n$ представляет собой один необязательный заместитель, независимо выбранный из

(C₁₋₆)алкила;

(C₁₋₄)алкокси;

(C₁₋₃)фторалкила;

(C₁₋₃)фторалкокси;

галогена;

(C₃₋₆)циклоалкила;

(C₃₋₆)циклоалкилокси;

гидрокси;

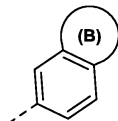
пиридинила; и

-NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил;

или

Ar¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил содержит от одного до максимум четырех гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из кислорода, азота и серы, и где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила, (C₁₋₄)алкокси, (C₁₋₃)фторалкила или -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O2}, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или

Ar¹ представляет собой группу структуры (Ar-III)



(Ar-III),

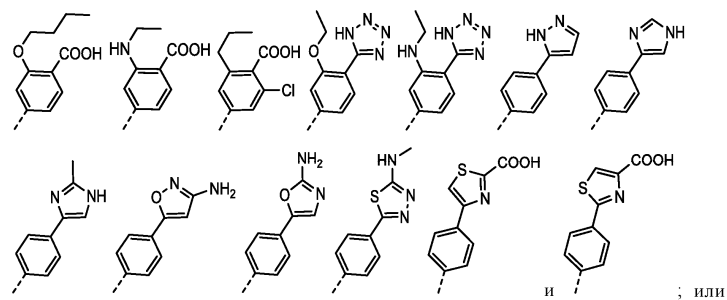
где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанное кольцо (B) независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо, (C₁₋₆)алкила и -(C₀₋₃)алкилен-COOR^{O3}, где R^{O3} представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

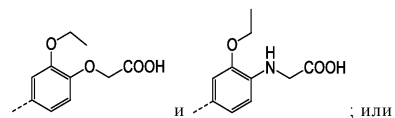
6. Соединение по любому из пп. 1-3, где

Ar¹ представляет собой фенильную группу, выбранную из:

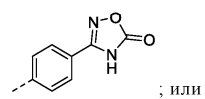
a)



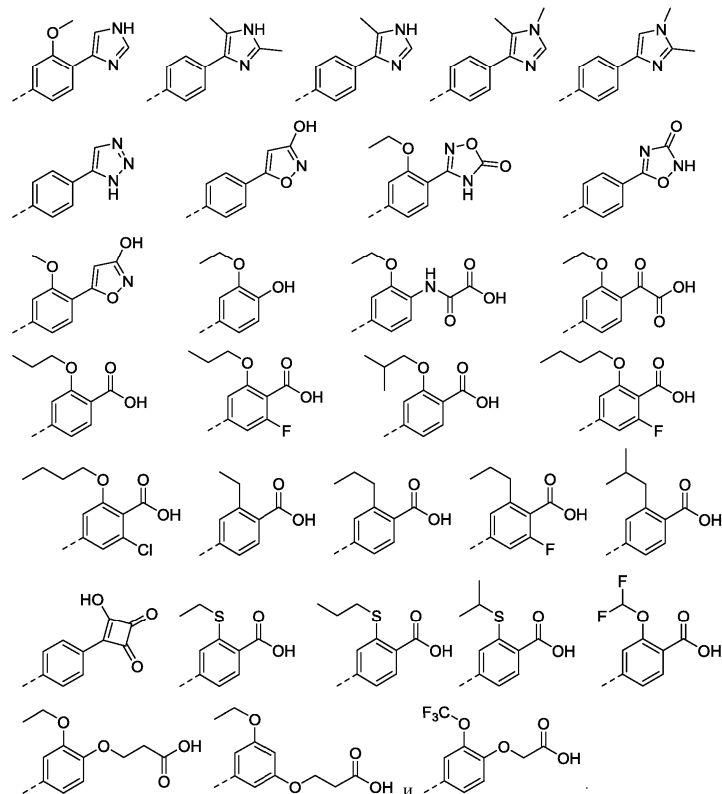
b)



c)

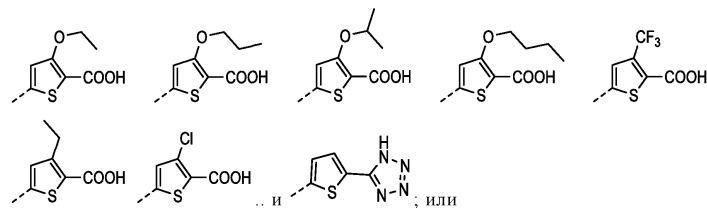


d)

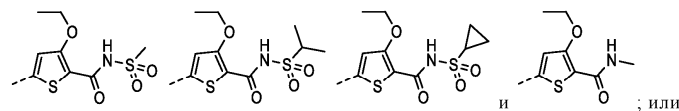


или Ar^1 представляет собой тиофенильную группу, выбранную из:

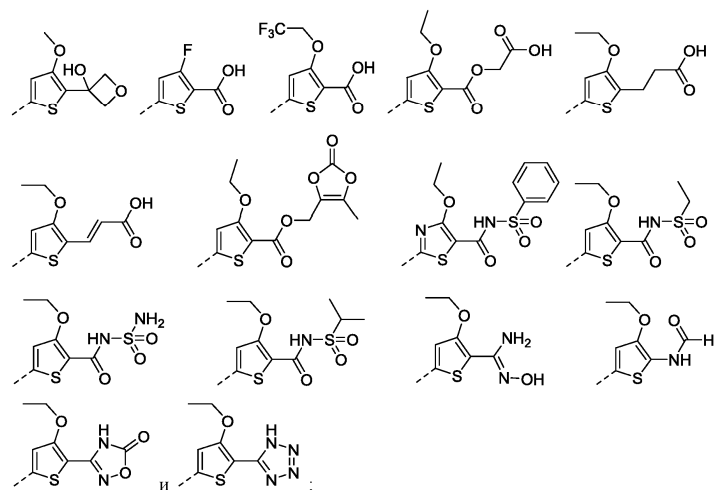
a)



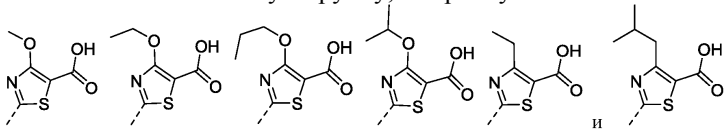
b)



c)

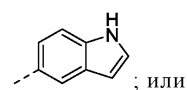


или Ar^1 представляет собой тиазолильную группу, выбранную из:

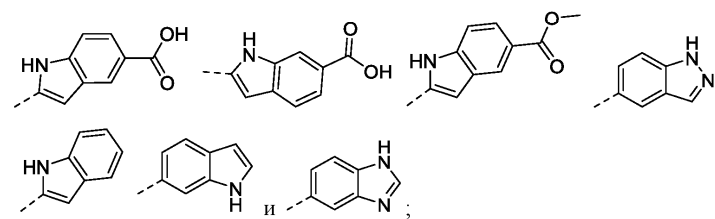


или Ar^1 представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из

a)

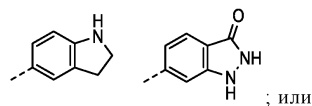


b)



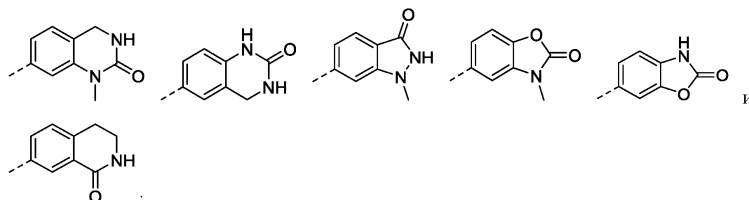
или Ar^1 представляет собой группу, выбранную из:

a)



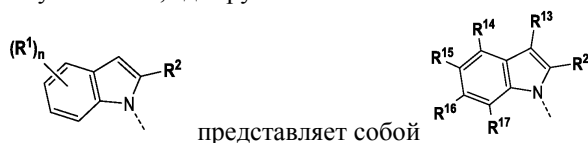
; или

b)



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где группа

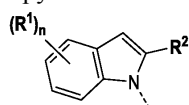


представляет собой

где R^2 представляет собой метил, хлор или циано; и R^{13} представляет собой водород; и R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо представляют собой следующие группы: R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси или циано; R^5 представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор; R^{16} представляет собой водород, метокси или фтор; и R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор или циано,где по меньшей мере один из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; или R^{14} и R^{15} вместе образуют группу $-O-CH_2-O-$, R^{16} представляет собой водород и R^{17} представляет собой водород или галоген; или R^2 представляет собой (C_{1-3}) алкил, галоген или циано; и R^{13} представляет собой фтор; и R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо представляют собой следующие группы: R^{14} представляет собой водород, метил, этил, метокси, бром, хлор, фтор, трифторметил, трифторметокси или циано; R^{15} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор; R^{16} представляет собой водород, метокси, или фтор; и R^{17} представляет собой водород, метил, метокси, хлор, фтор или циано;где по меньшей мере два из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} представляют собой водород;

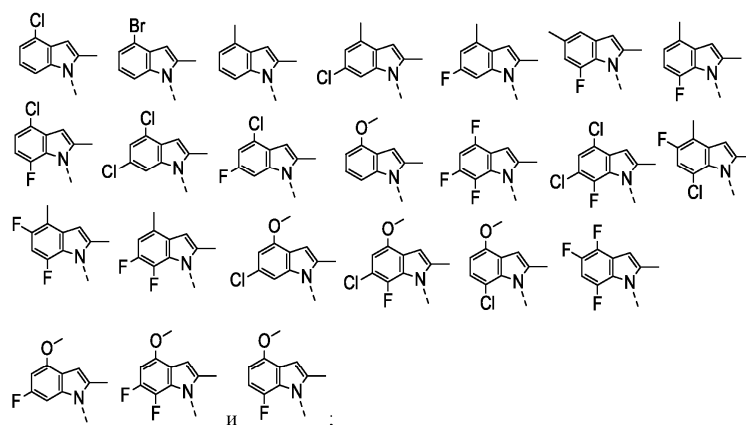
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где группа

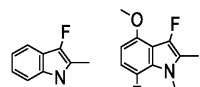


представляет собой группу, выбранную из следующих групп A), B), C), D) и E):

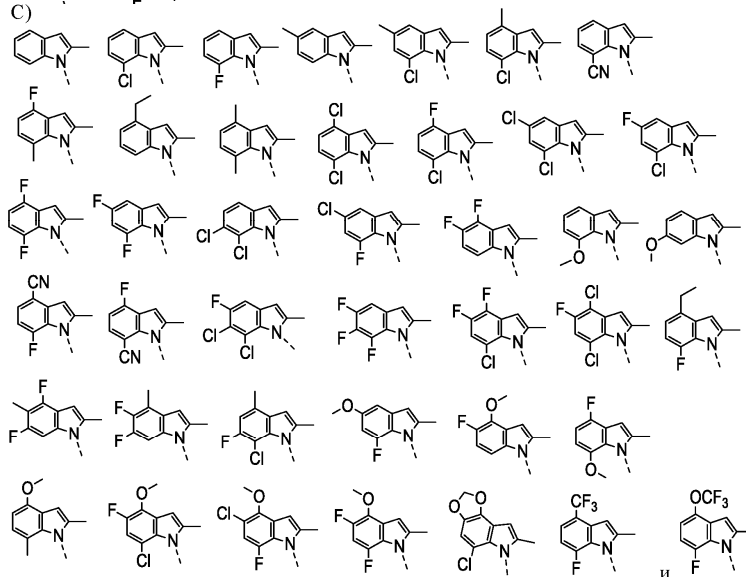
A)



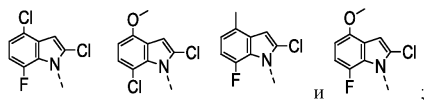
B)



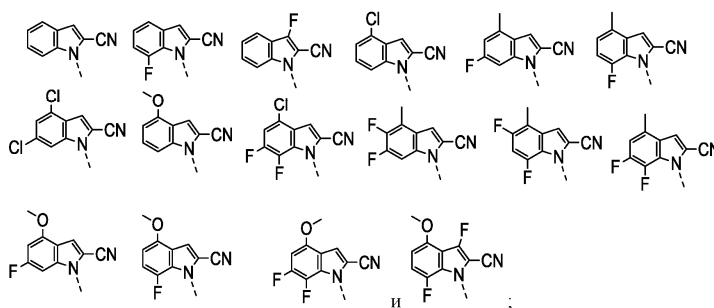
C)



D)

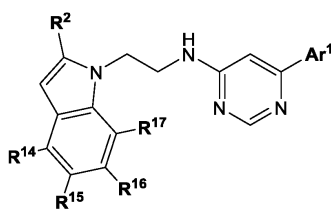


E)



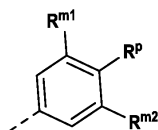
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение формулы (II)



Формула (II),

где R^2 представляет собой метил, хлор или циано; и R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} независимо представляют собой следующие группы:
 R^{14} представляет собой метил, метокси, галоген или циано;
 R^{15} представляет собой водород, метил, хлор или фтор;
 R^{16} представляет собой водород, или фтор; и
 R^{17} представляет собой водород, хлор или фтор;
 где по меньшей мере один из R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} представляет собой водород; и
 Ar^1 представляет собой фенильную группу структуры (Ar-IV)

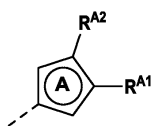


(Ar-IV),

где R^p представляет собой
 гидрокси;
 $-COOH$;
 $-CO-CH_2-CN$;
 $-CO-(C_{1-4})$ алкокси;
 $-CO-NH-SO_2-R^{S3}$, где R^{S3} представляет собой (C_{1-4}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{3-6}) циклоалкил- (C_{1-3}) алкил, (C_{1-3}) фторалкил, фенил или $-NH_2$;
 $-X^1-CH_2-COOH$, где X^1 представляет собой O или NH;
 $-CO-NR^{N3}R^{N4}$, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C_{1-4}) алкил, гидрокси (C_{2-4}) алкил, (C_{1-3}) алкокси (C_{2-4}) алкил, диметиламино (C_{2-4}) алкил, (C_{1-4}) алкокси или гидрокси (C_{2-4}) алкокси;
 $-NH-CO-NR^{N5}R^{N6}$, где R^{N5} и R^{N6} независимо представляют собой водород или (C_{1-4}) алкил;
 $-SO_2-R^{S1}$ где R^{S1} представляет собой гидрокси, (C_{1-4}) алкил; или
 $-NR^{N7}R^{N8}$, где R^{N7} и R^{N8} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил;
 5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил;
 тетразолил; или
 5- или 6-членный гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиримидинила, пиридазинила или пиразинила, где указанный 5- или 6-членный гетероарил незамещен или моно- или дизамещен, где заместители независимо выбирают из (C_{1-3}) алкила, (C_{1-3}) алкокси, $-COOH$, гидрокси, фтора, 2-амино-2-оксоэтила, 2-карбоксиэтила; или
 $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} и R^{N10} независимо представляют собой водород или (C_{1-3}) алкил;
 R^{m1} представляет собой
 водород;
 (C_{1-6}) алкил;
 (C_{1-4}) алкокси;
 (C_{1-3}) фторалкил;
 (C_{1-3}) фторалкокси;
 галоген;
 (C_{3-6}) циклоалкил;
 (C_{3-6}) циклоалкилокси;
 гидрокси;
 $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, где m представляет собой целое число 0 или 1 и где R^{N1} и R^{N2} независимо представляют собой водород, (C_{1-3}) алкил или (C_{2-3}) фторалкил или R^{N1} и R^{N2} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное кольцо; или
 $-S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C_{1-4}) алкил или (C_{3-6}) циклоалкил; и
 R^{m2} представляет собой
 водород; или
 (C_{1-6}) алкил;
 (C_{1-3}) алкокси; или

галоген; или

Ar¹ представляет собой 5-членную гетероарильную группу структуры (Ar-V)



(Ar-V),

где кольцо A представляет собой тиафенильное или тиазолильное кольцо;

R^{A1} представляет собой

-COOH;

тетразолил;

-CO-(C₁₋₄)алкокси;

-CO-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₄)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил, (C₃₋₆)циклоалкил-(C₁₋₃)алкил, (C₁₋₃)фторалкил, фенил или -NH₂;

-X¹-CH₂-COOH, где X¹ представляет собой O или NH; или

-CO-NR^{N3}R^{N4}, где R^{N3} и R^{N4} независимо представляют собой водород, (C₁₋₄)алкил, гидрокси(C₂₋₄)алкил или (C₁₋₃)алкокси(C₂₋₄)алкил; и

R^{A2} представляет собой

водород;

(C₁₋₆)алкил;

(C₁₋₄)алкокси;

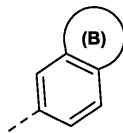
(C₁₋₃)фторалкил;

галоген; или

гидрокси; или

Ar¹ представляет собой 9- или 10-членный бициклический гетероарил, выбранный из 1H-индол-5-ила, 1H-индол-4-ила, 1H-индол-6-ила, индазол-6-ила, 1H-бензоимидазол-5-ила, 1H-бензотриазол-5-ила, хиноксалин-6-ила, изохинолин-7-ила и хинолин-6-ила, где указанный 9- или 10-членный бициклический гетероарил независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из (C₁₋₄)алкила или -COOH; или

Ar¹ представляет собой группу структуры (Ar-III)

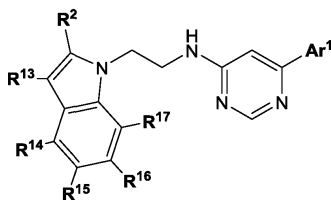


(Ar-III),

где кольцо (B) представляет собой неароматическое 5-членное кольцо, конденсированное с фенильной группой, где кольцо (B) содержит один или два кольцевых атомов азота, где указанное кольцо (B) независимо является незамещенным, моно- или диамещенным, где заместители независимо выбирают из оксо и (C₁₋₆)алкила;

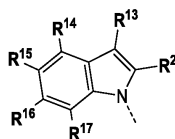
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.1, которое представляет собой соединение формулы (III)



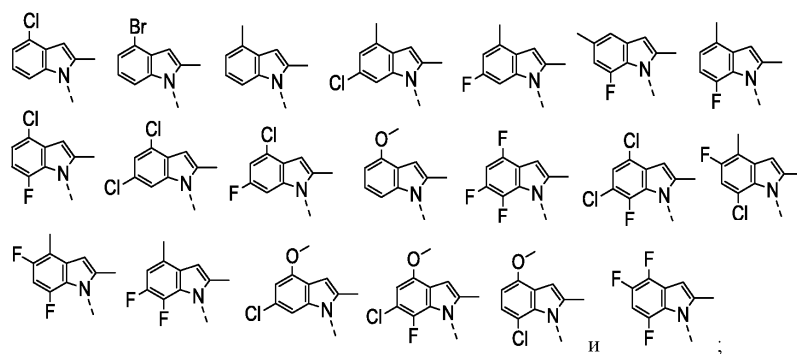
Формула (III),

где группа:

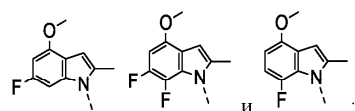


представляет собой группу, выбранную из следующих групп A), B), C), D) и E):

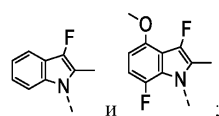
A)



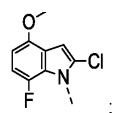
B)



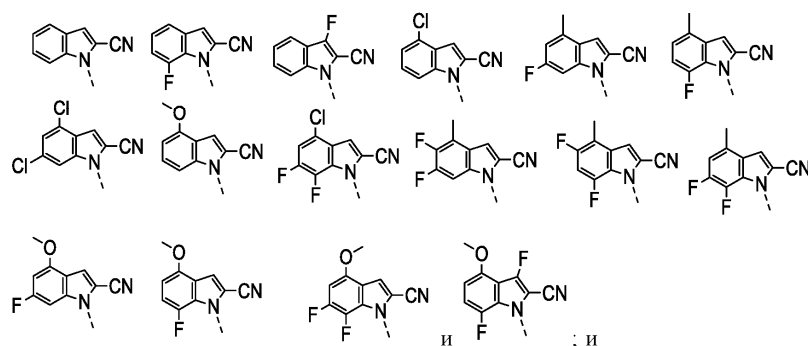
C)



D)



E)



Ag¹ представляет собой фенил или 5-членный гетероарил, выбранный из тиафенила и тиазолила, где указанный фенил или 5-членный гетероарил независимо является моно-, ди- или тризамещенным; где один из указанных заместителей выбирают из

-X¹-CO-RO¹, где X¹ представляет собой прямую связь, -CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -NH-CH₂-, -CH=CH- или -NH-CO-, где звездочки указывают на связь, которая присоединена к -CO-R⁰¹ группе; и

R⁰¹ представляет собой

-OH;

-O-(C₁₋₄)алкил;

-NH-SO₂-R^{S3}, где R^{S3} представляет собой (C₁₋₃)алкил, циклопропил или -NH₂;

-O-CH₂-CO-R^{O4}, где R^{O4} представляет собой гидроксильный или (C₁₋₄)алкоксильный; или

-O-CH₂-O-CO-R^{O5}, где R^{O5} представляет собой (C₁₋₄)алкил или (C₁₋₄)алкоксильный;

-NR^{N1}R^{N2}, где R^{N1} независимо представляет собой водород или (C₁₋₃)алкил и R^{N2} представляет собой -CO-H;

5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил или 3-оксо-2,3-дигидро[1,2,4]оксадиазол-5-ил;

1H-тетразол-5-ил;

3-гидроксиизоксазол-5-ил;

имидазолила, который незащищен или моно- или дивалент метилом;

пиразолила;

изоксазолила, оксазолила или тиадиазолила, где указанный изоксазолил, оксазолил или тиадиазолил монозамещен $-NR^{N9}R^{N10}$, где R^{N9} представляет собой водород и R^{N10} представляет собой водород или метил;

и оставшийся(еся) один или два из указанных заместителей, если присутствует(ют), независимо выбирают из

(C₁₋₄)алкила;

(C₁₋₄)алкокси;

2,2,2-трифторэтокс;

галогена;

$-NR^{N1}R^{N2}$, где R^{N1} представляет собой водород и R^{N2} представляет собой (C₁₋₃)алкил;

$S-R^{S2}$, где R^{S2} представляет собой (C₁₋₄)алкил; или

Ar^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, выбранный из незамещенного бензимидазола, незамещенного индазолила и индолила, который незамещен или монозамещен $-COOR^{O2}$, где R^{O2} представляет собой водород или (C₁₋₄)алкил; или

Ar^1 представляет собой оксозамещенный 8-10-членный частично ароматический конденсированный бициклический гетероцикл, выбранный из 2-оксо-2,3-дигидробензооксазолила, 3-оксо-2,3-дигидро-1H-индазолила, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолинила, 1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинила, где указанный оксозамещенный гетероцикл незамещен или монозамещен по кольцевому атому азота (C₁₋₃)алкилом; или

его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-хлор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-цианоиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

[6-(2,3-дигидро-1H-индо-5-ил)пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этил]амин;

[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)этил]-{6-[4-(1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

3-этил-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этил-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-хлор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойной кислоты;

5-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

{6-[4-(3-аминоизоксазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этил]амин;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этил]-{6-[4-(1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этил]-{6-[4-(1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этил]-{6-[4-(2H-пиразол-3-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

3-этокси-5-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(6-хлор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-2,5-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этил-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой

КИСЛОТЫ;

5-{6-[2-(4-хлор-6-фтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(2\text{-циано-6-фтор-4-метилиндолил})\text{этиламино}]$ пиримидин-4-ил $\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метиламино-бензойной кислоты;

5- $\{6-[2-(7\text{-хлор-4-метокси-2-метилиндолил})\text{этиламино}]пиримидин-4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты:

3-этокси-5-{6-[2-(4,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты:

3-этокси-5-{6-[2-(4,5,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(6,7\text{-дифтор-}2,4\text{-диметилиндо-}1\text{-ил)этиламино}]пиримидин-4\text{-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

{6-[4-(3-аминоизоксазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндолил)этил]-6-[4-(1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенил]-пиримидин-4-ил} амина;

5- $\{6-[2-(2\text{-циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил})\text{этиламино}]\text{пиримидин-4-ил}\}$ -3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

2-этиламино-4- {6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} бензойной кислоты;

5-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(6\text{-фтор-}2,4\text{-диметилиндо-}1\text{-ил)этиламино}]2\text{-метилпиримидин-}4\text{-ил}\}$ -3-трифторметил-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(7\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил})\text{этиламино}]\text{пиримидин-4-ил}\}$ -3-трифторметил-тиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(6\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндолил})\text{этиламино}]$ пиримидин-4-ил $\}$ -3-трифторметил-тиофен-2-карбоновой кислоты;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенил-]пиримидин-4-ил} амина;

4-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-2-карбоновой кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метилиндо-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропил-бензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропил-бензойной кислоты;

5-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметил-тиофен-2-карбоновой кислоты;

4- {6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} -2-изобутилбензойной
кислоты;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5- $\{6-[2-(6\text{-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино}]$ -2-метилпиримидин-4-ил $\}$ -3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

1-этил-3-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)мочевины;

{6-[4-(2-аминооксазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

{6-[4-(2-аминооксазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

2-(4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндолил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-4-

карбоновой кислоты;

2-(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-4-карбоновой кислоты;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

4-{6-[2-(2-циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойной кислоты;

2-бутоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} бензойной кислоты;

{6-[4-(2-аминооксазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил] амина;

[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(5-метиламино[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

{6-[3-этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил] амина;

{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил] амина;

[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил] амина;

{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил] амина;

3-бутоксид-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} тиафен-2-карбоновой кислоты;

3-бутоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} тиафен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-пропокситиафен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиафен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиафен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-пропокситиафен-2-карбоновой кислоты;

3-(4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-она;

2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-изобутоксидбензойной кислоты;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

6-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-она;

4-{6-[2-(2-хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензойной кислоты;

5-{6-[2-(2-хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этоксидтиафен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4-бром-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этоксидтиафен-2-карбоновой кислоты;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[5-(1Н-тетразол-5-ил)тиафен-2-ил]пиримидин-4-ил} амина;

5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-гидроксидтиафен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропоксидтиафен-2-карбоновой кислоты;

1-(2-{6-[3-этокси-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-

индол-2-карбонитрила;
 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметил-тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты;
 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойной кислоты;
 (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусной кислоты;
 N-(5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)метансульфонамида;
 (2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенокси)-уксусной кислоты;
 (2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фениламино)-уксусной кислоты;
 5-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
 N-(5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)бензолсульфонамида;
 (5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)амида пропан-2-сульфоновой кислоты;
 (5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)амида циклопропансульфоновой кислоты;
 метиламида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
 (5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбонил)амида этансульфоновой кислоты;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-(1H-имидазол-4-ил)-3-метоксифенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 7-фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(5-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-1H-индол-2-карбонитрила;
 1-(2-{6-[3-этокси-4-((5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 1-(2-{6-[4-(2,5-диметил-1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 1-{2-[6-(3-этил-4-гидроксифенил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 1-(2-{6-[4-(1,5-диметил-1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 1-(2-{6-[4-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-((5-оксо-4,5-дигидро[1,2,4]оксадиазол-3-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 7-фтор-1-(2-{6-[5-(3-гидроксиоксетан-3-ил)-4-метокситиофен-2-ил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 1-(2-{6-[4-(2-циклопропил-1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-трифторметоксифенокси)уксусной кислоты;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-(3H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 3-(2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4H)-она;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-(3-оксо-2,3-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-(2,2,2-трифтор-этокситиофен-2-карбоновой кислоты);
 (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилфенокси)-уксусной кислоты;
 3-(2-этокси-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)-[1,2,4]-

оксадиазол-5(4H)-она;
 2-бутоксиг-6-хлор-4-(6-((2-(7-фтор-4-метокси-2-метил-1H-индол-1-ил)этил-1,1,2,2-d4)амино)-
 пиримидин-4-ил)бензойной кислоты;
 5-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-(2,2,2-
 трифторэтокситиофен-2-карбоновой кислоты;
 2-(2-этоксиг-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-
 ил}фениламино)пропионовой кислоты;
 5-{6-[2-(2-циано-3-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1H-
 индол-2-карбонитрила;
 N-(4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-
 оксаламовой кислоты;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-(3-гидроксиизоксазол-5-ил)-3-метоксифенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-
 метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-
 уксусной кислоты;
 1-(2-{6-[4-(2-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-
 метокси-1H-индол-2-карбонитрила;
 5-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-
 2-карбоновой кислоты;
 (4-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)-
 уксусной кислоты;
 7-фтор-1-(2-{6-[4-(4-гидрокси-3-трифторметоксифенил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1H-
 индол-2-карбонитрила;
 1-{2-[6-(3-хлор-4-гидроксифенил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-
 карбонитрила;
 5-{6-[2-(4,6-дихлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 5-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-
 2-карбоновой кислоты;
 (4-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)уксусной
 кислоты;
 5-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 2-бутоксиг-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной
 кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-
 трифторметоксифенола;
 3-этоксиг-5-{6-[2-(3-фтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой ки-
 слоты;
 5-{6-[2-(2-циано-3-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой ки-
 слоты;
 (2-этоксиг-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фениламино)-
 уксусной кислоты;
 2-бутоксиг-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-
 ил}бензойной кислоты;
 5-{6-[2-(2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропокситиофен-2-карбоновой
 кислоты;
 5-{6-[2-(2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;
 3-(2-этоксиг-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)[1,2,4]-
 оксадиазол-5(4H)-она;
 5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой
 кислоты;
 5-{6-[2-(2-циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-
 карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-7-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(2-циано-7-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)уксусной кислоты;

1-{2-[6-(3-этокси-4-гидроксифенил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

амида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты;

2-бутоксид-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-фторбензойной кислоты;

2-бутоксид-6-хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойной кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-изобутоксидбензойной кислоты;

(4-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)уксусной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-диформетоксибензойной кислоты;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-7-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

3-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-5-этилсульфанилбензойной кислоты;

7-фтор-4-метокси-1-(2-{6-[4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-1Н-индол-2-карбонитрила;

3-(3-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-5-этоксифенокси)-пропионовой кислоты;

3-(4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-пропионовой кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этокси-3-фторбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксидбензолсульфонамида;

1-(2-{6-[3-этокси-4-(3Н-[1,2,3]триазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

3-(5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-ил)пропионовой кислоты;

7-фтор-1-(2-{6-[4-(2-гидрокси-3,4-диоксоциклобут-1-енил)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

(4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенил)-оксоуксусной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-пропилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изопропилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропилбензойной кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-5,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(4-{6-[2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусной кислоты;

(4-{6-[2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)уксусной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этилсульфанилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-6,7-дифтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойной кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойной кислоты;

2-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

7-фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-2-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила; сложного метилового эфира 2-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1Н-индол-5-карбоновой кислоты;

7-фтор-1-(2-{6-[4-(2-гидроксиэтокси)фенил]пиримидин-4-иламино}этил)-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-3-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохиназолин-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

Н-(4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)формамида;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метил-2-оксо-2,3-дигидробензооксазол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-1-{2-[6-(1Н-индазол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

1-(4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-3-этилмочевины;

1-{2-[6-(1Н-бензоимидазол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

1-{2-[6-(3Н-бензотриазол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(1-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

1-{2-[6-(3-этоксис-4-формилфенил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-1-{2-[6-(1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

сложного метилового эфира 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-фторбензойной кислоты;

7-фтор-1-{2-[6-(4-гидрокси-3-трифторметилфенил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

3-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-5-этоксibenзойной кислоты;

сложного этилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-3-карбоновой кислоты;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойной кислоты;

4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойной кислоты;

3-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-изопропокси-тиофен-2-ил)пропионовой кислоты;

3-(3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)пропионовой кислоты;

(Е)-3-(3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)акриловой кислоты;

4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метиламинобензойной кислоты;

3-хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-хлор-5-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

N-(3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбонил)метансульфонамида;

этиламида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

диметиламида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-гидроксиэтил)амида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

изопропиламида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-метоксиэтил)амида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(6-((2-(2-циано-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-1-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-3-этоксис-N-сульфамоилтиофен-2-карбоксамида;

гидроксиамида 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(3-этоксис-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)метанола;

2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-изопропокситиазол-5-

карбоновой кислоты;

2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-метокситиазол-5-карбоновой кислоты;

4-этокси-2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиазол-5-карбоновой кислоты;

2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-пропокситиазол-5-карбоновой кислоты;

2-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-изобутилтиазол-5-карбоновой кислоты;

сложного карбоксиметилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного диметилкарбамоилметилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного бутирилоксиметилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного этоксикарбониллоксиметилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного 5-метил-2-оксо[1,3]диоксол-4-илметилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного 2-диметиламиноэтилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного фенилового эфира 5-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

сложного этилового эфира (4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)пропиновой кислоты;

{6-[4-этокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-гидрокситиофен-2-карбоксамина;

3-(3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

5-{6-[2-(3,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[5-(2Н-тетразол-5-ил)-4-трифторметилтиофен-2-ил]пиримидин-4-ил}амин;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-гидрокси-3-трифторметилтиофен-2-карбоксамина;

3-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-ил)-[1,2,4]оксадиазол-5(4Н)-она;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этокси-N-гидроксибензамида;

5-(3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-изоксазол-3-ола;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-пиридин-2-илтиофен-2-карбоновой кислоты;

[6-(4-этиламинотиофен-2-ил)пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]амин;

[6-(4-этиламинотиофен-2-ил)пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]амин;

[6-(4-этиламинотиофен-2-ил)пиримидин-4-ил]-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

N-этил-N-(5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-3-ил)формамина;

N-(3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)формамина;

N-(3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)пропионамина;

N-(3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)-3-гидроксипропионамина;

(3-этокси-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-ил)мочевины;

5-{6-[2-(2-циано-3,7-дифтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты; или

его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

3-хлор-5-{6-[2-(4-хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-хлор-5-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)-метанола;

5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-метилтиофен-2-карбоновой кислоты;

[6-(2,3-дигидро-1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;

[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(2Н-пиразол-3-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;

{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(2-метил-1Н-бензоимидазол-5-ил)пиримидин-4-ил]амин;

3-этил-5-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-фтор-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-фтор-5-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

(4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-метоксифенил)-метанола;

(2-этокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)-метанола;

[2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;

5-{6-[2-(4,5-дифтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(5-хлор-7-фтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

2-этиламино-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

2-этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

2-этиламино-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(4-метокси-2,7-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-этокси-5-{6-[2-(5,6,7-трифтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}тиофен-2-карбоновой кислоты;

[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(4-[1,2,4]оксадиазол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил]амин;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;

3-(4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)-4Н-[1,2,4]оксадиазол-5-она;

4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-пропилбензойной кислоты;

1-этил-3-(2-метокси-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)мочевины;

2-хлор-6-этиламино-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-(6-хиолин-6-илпиримидин-4-ил)амин;

2-этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

4-{6-[2-(7-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этиламинобензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;

2-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;

4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойной кислоты;
 2-хлор-4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;
 {6-[4-(2-амино-5-метилтиазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амин;
 5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-пропил-2,3-дигидроизоиндол-1-она;
 2-циклобутокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;
 4-{6-[2-(2-циано-6-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойной кислоты;
 2-этиламино-6-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;
 4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойной кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-пропоксибензойной кислоты;
 4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;
 2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;
 2-фтор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;
 2-фтор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропилбензойной кислоты;
 2-бутокси-4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойной кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;
 2-(4-{6-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 [2-(6-Фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;
 2-(4-{6-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-4-карбоновой кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-трифторметилбензолсульфонамид;
 {6-[4-(5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]амин;
 [2-(6,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(2-метил-1Н-имидазол-4-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;
 4-(4-{6-[2-(6-Фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенил)тиазол-2-карбоновой кислоты;
 [2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-{6-[4-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил]пиримидин-4-ил}амин;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)бензойной кислоты;
 2-циклопентилокси-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;
 2-бутокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;
 4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойной кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутоксibenзойной кислоты;
 4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;
 4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]-2-метилпиримидин-4-ил}-2-изобутилбензойной кислоты;
 2-хлор-4-{6-[2-(5,7-дифтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-пропоксибензойной кислоты;

4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-фтор-6-пропоксибензойной кислоты;

4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-(2,2,2-трифторэтиламино)бензойной кислоты;

[2-(5-хлор-7-метил[1,3]диоксоло[4,5-е]индол-6-ил)этил]-{6-[3-этиламино-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил} амина;

{6-[3-этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-амина;

{6-[3-этоксид-4-(1Н-тетразол-5-ил)фенил]пиримидин-4-ил}-[2-(4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-амина;

3-(4-{6-[2-(6-хлор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фенил)-4Н-[1,2,4]-оксадиазол-5-она;

2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-изобутоксид-бензойной кислоты;

[2-(6-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

[2-(7-фтор-2,4-диметилиндол-1-ил)этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(1-метил-1Н-индол-5-ил)пиримидин-4-ил] амина;

2-хлор-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(6,7-дифтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензойной кислоты;

2-хлор-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-6-(2,2,2-трифторэтоксид)бензойной кислоты;

[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]-[6-(4-пиразин-2-илфенил)пиримидин-4-ил] амина;

6-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-1,2-дигидроиндазол-3-она;

3-этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)-1-метилэтиламино]пиримидин-4-ил} тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-гидрокситиофен-2-карбоновой кислоты;

1-(3-этоксид-5-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} тиофен-2-ил)этанола;

сложного метилового эфира (2-этоксид-4-{6-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} фениламино)уксусной кислоты;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-трифторметилпиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

3-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-5-метоксибензойной кислоты;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензоимидазол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-N-(2-метоксиэтил)-бензамида;

7-фтор-1-[2-(6-имидазо[1,2-а]пиридин-6-илпиримидин-4-иламино)этил]-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-1-{2-[6-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

1-{2-[6-(2-циклопропилпиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

1-{2-[6-(2-азетидин-1-илпиридин-4-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-7-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонитрила;

4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил} бензойной кислоты;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(2-метил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-индазол-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

7-фтор-4-метокси-1-{2-[6-(3-метокси-1Н-индазол-6-ил)пиримидин-4-иламино]этил}-1Н-индол-2-карбонитрила;

(4-{6-[2-(4-хлор-2-циано-6,7-дифториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифенокси)-уксусной кислоты;

5-{6-[2-(4-хлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновой ки-

слоты;

5-{6-[2-(2-циано-7-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты;

(4-{6-[2-(2-циано-5,6-дифтор-4-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксифениламино)уксусной кислоты;

5-{6-[2-(7-хлор-5-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

2-бутокси-4-{6-[2-(6-хлор-7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}бензойной кислоты;

5-{6-[2-(4,7-дихлор-5-фтор-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-этокситиофен-2-карбоновой кислоты;

(2-этокси-4-{6-[2-(6-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фениламино)уксусной кислоты;

5-{6-[2-(2-циано-7-фториндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-трифторметилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-{6-[2-(4,6-дихлор-2-цианоиндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-3-фтортиофен-2-карбоновой кислоты;

[6-(3-этокси-4-оксазол-2-илфенил)пиримидин-4-ил]-[2-(7-фтор-4-метокси-2-метилиндол-1-ил)этил]амина;

(2-хлор-4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}фенокси)уксусной кислоты; или

его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение 4-{6-[2-(2-хлор-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение 4-{6-[2-(2-циано-7-фтор-4-метоксииндол-1-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-2-этоксibenзойная кислота или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4, содержащая в качестве активного начала соединение по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один терапевтически инертный наполнитель.

16. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, обладающего антагонистической активностью в отношении рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4.

17. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения заболеваний, отвечающих на блокировку рецепторов EP2 и/или EP4, выбранных из группы, состоящей из

злокачественного новообразования, выбранного из меланомы, рака легких, рака мочевого пузыря, карциномы почек, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки, нейробластомы, рака предстательной железы, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли ротовой полости, опухоли носоглотки, торакального рака, рака головы и шеи, лейкозов, карциномы, аденокарциномы, тиреоидной карциномы, хориокарциномы, саркомы Юинга, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Капоши, лимфомы, множественных миелом или опухолей, индуцированных вирусом;

боли;

эндометриоза;

аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек;

острых ишемических синдромов у больных с атеросклерозом;

пневмонии;

нейродегенеративных заболеваний.

18. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения злокачественного новообразования, выбранного из меланомы, рака легких, рака мочевого пузыря, карцином почек, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки и нейробластомы.

19. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения заболеваний, отвечающих на блокировку рецепторов EP2 и/или EP4, выбранных из группы, состоящей из

злокачественного новообразования, выбранного из меланомы, рака легких, рака мочевого пузыря, карциномы почек, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки, нейробластомы, рака предстательной железы, опухоли головного мозга, рака молочной железы, опухоли ротовой полости, опухоли носоглотки, торакального рака, рака голо-

вы и шеи, лейкозов, карциномы, аденокарциномы, тиреоидной карциномы, хориокарциномы, саркомы Юинга, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Капоши, лимфомы, множественных миелом или опухолей, индуцированных вирусом;

боли;

эндометриоза;

аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек;

острых ишемических синдромов у больных с атеросклерозом;

пневмонии;

нейродегенеративных заболеваний.

20. Применение соединения по любому из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, обладающего антагонистической активностью в отношении рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4, где указанное лекарственное средство применяют для лечения злокачественного новообразования, выбранного из метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, уротелиально-клеточной карциномы, почечно-клеточной карциномы, метастатической почечно-клеточной карциномы, метастатической светлоклеточной карциномы почек, колоректального рака, метастатического колоректального рака, семейного аденоматозного полипоза (FAP), рака пищевода, рака желудка, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, дуктальной карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки, нейробластомы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, метастаз в головной мозг, злокачественных глиом, мультиформной глиобластомы, медуллобластомы, менингиомы, трижды негативной карциномы молочной железы, опухоли ротовой полости, опухоли носоглотки, торакального рака, рака головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, карциномы, аденокарциномы, папиллярной тиреоидной карциномы, хориокарциномы, саркомы Юинга, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Капоши, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, лимфомы MALT-типа, множественных миелом или опухолей, индуцированных вирусом.

21. Применение соединения по любому из пп.1-14, или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве лекарственного средства, обладающего антагонистической активностью в отношении рецепторов простагландина-2 EP2 и/или EP4, где указанное лекарственное средство применяют для лечения злокачественного новообразования, выбранного из метастатической меланомы, немелкоклеточного рака легких, рака мочевого пузыря, уротелиально-клеточной карциномы, почечно-клеточной карциномы, метастатической почечно-клеточной карциномы, метастатической светлоклеточной карциномы почек, колоректального рака, метастатического колоректального рака, семейного аденоматозного полипоза (FAP), рака пищевода, рака желудка, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, аденокарциномы поджелудочной железы, дуктальной карциномы поджелудочной железы, рака эндометрия, рака яичников, рака шейки матки, нейробластомы, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, метастаз в головной мозг, злокачественных глиом, мультиформной глиобластомы, медуллобластомы, менингиомы, трижды негативной карциномы молочной железы, опухоли ротовой полости, опухоли носоглотки, торакального рака, рака головы и шеи, острого миелоидного лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых, карциномы, аденокарциномы, папиллярной тиреоидной карциномы, хориокарциномы, саркомы Юинга, остеосаркомы, рабдомиосаркомы, саркомы Капоши, лимфомы Беркитта, лимфомы Ходжкина, лимфомы MALT-типа, множественных миелом или опухолей, индуцированных вирусом, где указанное лекарственное средство применяют в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, и/или радиотерапией, и/или таргетной терапией.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2