(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) **1-0033896**

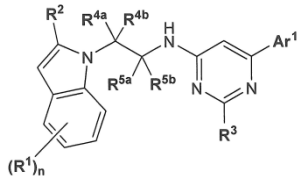
(51)[8] **C07D 403/12**; A61P 11/00; A61P 15/00; A61P 25/00; A61P 35/00; C07D 417/14; C07D 403/14; C07D 409/14; C07D 413/14; A61K 31/506; A61P 9/00

(13) **B**

(21) 1-2018-02566
(22) 17/11/2016
(86) PCT/EP2016/078028 17/11/2016
(87) WO 2017/085198 26/05/2017
(30) PCT/EP2015/077269 20/11/2015 EP
(45) 25/11/2022 416
(43) 26/11/2018 368A
(73) IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (CH)
Hegenheimermattweg 91, 4123 Allschwil, Switzerland
(72) FRETZ, Heinz (CH); LYOTHIER, Isabelle (FR); POTHIER, Julien (FR); RICHARD-BILDSTEIN, Sylvia (FR); SIFFERLEN, Thierry (FR); WYDER PETERS, Lorenza (CH); POZZI, Davide (CH); CORMINBOEUF, Olivier (CH).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT INDOL ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ N LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN THỤ THỂ PROSTAGLANDIN E2 (PGE2) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó $(R^1)_n$, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} và Ar^1 là như được mô tả trong phần mô tả, quy trình điều chế các hợp chất này, các muối dược dụng của các hợp chất này, và các hợp chất này để làm dược phẩm, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), và các hợp chất này có tác dụng để làm các chất điều biến các thụ thể prostaglandin 2 EP2 và/hoặc EP4.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất indol được thế ở *N* có công thức (I) và việc sử dụng chúng làm dược phẩm. Sáng chế còn đề cập đến các khía cạnh liên quan bao gồm các quy trình điều chế các hợp chất này, các dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), và sử dụng chúng làm các chất điều biến thụ thể PGE2 EP2 (biệt hiệu PTGER2, biệt hiệu thụ thể PGE2 kiểu phụ EP2) và/hoặc EP4 (biệt hiệu PTGER4, biệt hiệu EP4R, biệt hiệu thụ thể PGE2 kiểu phụ EP4). Các hợp chất có công thức (I) có thể đặc biệt được sử dụng dưới dạng các tác nhân riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu và/hoặc liệu pháp hóa trị và/hoặc liệu pháp xạ trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch trong ngăn chặn/phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư; cụ thể là ngăn chặn/phòng ngừa hoặc điều trị bệnh u hắc sắc tố; ung thư phổi; ung thư bàng quang; caxinom thận; các bệnh ung thư dạ dày-ruột; ung thư niêm mạc tử cung; ung thư buồng trứng; ung thư cổ tử cung; và u nguyên bào thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Prostaglandin E2 (PGE2) là lipit có hoạt tính sinh học mà có thể gây ra phổ rộng các tác động sinh học đi kèm với bệnh viêm và ung thư. PGE2 thuộc họ prostanoit của lipit. Xyclooxygenaza (COX) là enzym hạn chế tốc độ trong tổng hợp các chất trung gian sinh học được gọi là các prostanoit, gồm prostaglandin PGD2, PGE2, PGF2α, prostacyclin PGI2, và thromboxan TXA2. Các prostanoit tác động thông qua sự hoạt hóa bảy thụ thể kết hợp protein G xuyên màng (transmembrane G-protein-coupled receptors - GPCRs), cụ thể là EP1, EP2, EP3, và EP4 là các thụ thể đối với PGE2. Sự hoạt hóa cả EP2 và EP4 bằng PGE2 kích thích adenylat xyclaza, dẫn đến sự tăng mức cAMP tế bào chất làm khởi động nhiều sự kiện xuôi chiều thông qua chất tác động nguyên mẫu của nó là Protein kinaza A. Ngoài ra, PGE2 cũng có thể truyền tín hiệu thông qua việc truyền tín hiệu PI3K/AKT và Ras-MAPK/ERK.

Bệnh ung thư thể hiện là một trong số các nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong trên toàn thế giới. Các khối u bao gồm các tế bào ung thư ác tính tăng sinh bất thường và gồm cả vi môi trường hỗ trợ về mặt chức năng. Vi môi trường khối u này bao gồm

các mảng phức hợp tế bào, các thành phần chất nền ngoại bào, và các phân tử truyền tín hiệu và được thiết lập bằng sự liên lạc thay đổi giữa tế bào cơ chất và tế bào khối u. Khi các khối u mở rộng về kích cỡ, chúng gây ra sự sản sinh các yếu tố khác nhau mà có thể giúp khối u phát triển như các yếu tố tạo mạch (thúc đẩy sự sinh trưởng của các mạch máu) hoặc có thể giúp tránh khỏi sự tấn công của đáp ứng miễn dịch của vật chủ. PGE2 là nhân tố điều biến miễn dịch như vậy được sản sinh ở các khối u.

Đã chứng minh rõ rằng COX2, chủ yếu thông qua PGE2, làm thúc đẩy sự sinh trưởng nói chung của các khối u và được điều hòa tăng và tương quan với kết quả lâm sàng ở tỷ lệ phần trăm cao của các bệnh ung thư thông thường, đặc biệt là bệnh ung thư đại trực tràng, dạ dày, thực quản, tuyến tụy, vú và buồng trứng. Các mức biểu hiện COX-2 và PGE2 cao là đi kèm với sự biến đổi tân sinh, sự sinh trưởng tế bào, sự hình thành mạch, sự xâm lấn, sự di căn và sự lẩn tránh miễn dịch.

Phát hiện rằng COX2 được biểu hiện quá mức và đóng vai trò quan trọng trong việc sinh ung thư ở các bệnh ung thư dạ dày-ruột (GI) bao gồm, trong số các bệnh ung thư khác, bệnh un thư thực quản, dạ dày và đại trực tràng đã dẫn đến thực tế là các chất ức chế COX (Coxibs), bao gồm Celecoxib, và các thuốc chống viêm không steroit (NSAID) khác, bao gồm aspirin, là nằm trong số các hóa chất ngăn ngừa ung thư được nghiên cứu nhiều nhất trong quá trình phát triển thuốc hiện nay (để xem xét kỹ, xem, ví dụ, Wang R et al, Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA et al, Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93, Sahin IH et al, Cancer Lett. 2014 Apr 10;345(2):249-57; Drew DA et al, Nat Rev Cancer 2016, 16:173; Brotons C et al, Am J Cardiovasc Drugs. 2015 Apr; 15(2):113)

Ngoài COX2 và PGE2, các thụ thể EP, đặc biệt là EP2 và EP4, cũng được biểu hiện quá mức một cách bất thường ở nhiều loại bệnh ung thư, đặc biệt là ở các bệnh ung thư dạ dày-ruột (GI) và bệnh ung thư tuyến tụy. Hơn nữa, sự biểu hiện quá mức của PGE2 và/hoặc EP2 và/hoặc EP4 còn tương quan với sự tiến triển của bệnh ở một số loại bệnh ung thư như caxinom tế bào vảy thực quản (Kuo KT et al, Ann Surg Onc 2009; 16(2), 352-60); caxinom tế bào vảy của phổi (Alaa M et al, Int J Oncol 2009, 34(3); 805-12); ung thư tuyến tiền liệt (Miyata Y et al, Urology 2013, 81(1):136-42); Badawi AF và Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103(1):84-90); caxinom tế bào vảy đầu và cổ (Gallo O et al, Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14).

Theo các nghiên cứu được thực hiện với Coxibs, ở chuột nhắt, sự bất hoạt COX1, COX2, prostaglandin E synthaza vi thể 1 (mPTGES1), EP2 hoặc EP4 đã dẫn đến sự giảm tỷ lệ mắc khối u và giảm sự tiến triển ở các mô hình khối u khác nhau. Ngược lại, sự biểu hiện quá mức của COX2 hoặc mPTGES1 ở chuột nhắt chuyển gen đã dẫn đến sự tăng tỷ lệ mắc khối u và tăng gánh nặng khối u (để xem xét kỹ, xem Nakanishi M. và Rosenberg D.W., Seminars in Immunopathology 2013, 35: 123–137; Fischer SM et al Cancer Prev Res (Phila) 2011 Nov;4(11):1728-35; Fulton AM et al Cancer Res 2006; 66(20); 9794-97).

Một số nghiên cứu dược lý để ức chế sự sinh trưởng và tiến triển của khối u sử dụng các chất đối kháng thụ thể EP hoặc các chất ức chế COX2 ở các mô hình khối u khác nhau đã được thực hiện trên chuột nhắt. Trong số các chất khác, các chất đối kháng EP và/hoặc các chất ức chế COX2 làm giảm sự sinh trưởng và sự di căn khối u ở các mô hình thử nghiệm ung thư đại trực tràng (ví dụ, Yang L et al Cancer Res 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A.et al JBC 279(28); 29797-29804), caxinom phổi (Sharma S et al Cancer Res 2005 65(12), 5211-5220), ung thư dạ dày-ruột (Oshima H et al Gastroenterology 2011, 140(2); 596-607; Fu SL et al world J Gastroenterol 2004, 10(13); 1971-1974), ung thư vú (Kundu N et al, Breast Cancer Res Treat 117, 2009; 235-242; Ma X et al, OncoImmunology 2013; Xin X et al Lab Investigation 2012, 1-14; Markosyan N et al; Breast Cancer Res 2013, 15:R75), ung thư tuyến tiền liệt (Xu S et al, Cell Biochem Biophys 2014, Terada et al Cancer Res 70(4) 2010; 1606-1615), ung thư tuyến tụy (Al-Wadei HA et al, PLOS One 2012, 7(8):e43376; Funahashi H et al, Cancer Res 2007, 67(15):7068-71). Các chất ức chế COX2 đã được phê chuẩn để điều trị hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình (familial adenomatous polyposis - FAP) mà là hội chứng sắp đặt trước được thừa hưởng đối với bệnh ung thư đại trực tràng, nhưng sau đó được rút lại do các tác dụng phụ đối với tim mạch.

Về mặt cơ học, sự truyền tín hiệu PGE2 chủ yếu bao gồm sự giao tiếp chéo giữa các tế bào khối u và các tế bào cơ chất, do đó tạo ra vi môi trường mà là thuận lợi cho khối u sinh trưởng. Cụ thể là, việc truyền tín hiệu PGE2 thông qua EP2 và EP4 có thể, ví dụ, (i) ngăn chặn tính độc hại tế bào và ngăn chặn sự sản sinh xytokin của các tế bào tiêu diệt tự nhiên, (ii) làm chệch sự phân cực của các đại thực bào kết hợp với khối u theo hướng các đại thực bào M2 thúc đẩy khối u (xem, ví dụ, Nakanishi Y et al

Carcinogenesis 2011, 32:1333-39), (iii) điều hòa sự hoạt hóa, sự mở rộng và chức năng tác động của cả các Treg (các tế bào T điều hòa) và MDSC (các tế bào ức chế có nguồn gốc tủy sống - myeloid derived suppressor cells), đây là các tế bào ức chế miễn dịch tiềm năng mà tích tụ trong các khối u ở cả trong bệnh nhân và trong các mô hình động vật thử nghiệm (xem, ví dụ, Sharma S et al, Cancer Res 2005, 5(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) điều hòa giảm sự biểu hiện IFN-γ, TNF-α IL-12 và IL-2 ở các tế bào miễn dịch như các tế bào tiêu diệt tự nhiên, các tế bào T, các tế bào đuôi gai và các đại thực bào, làm suy giảm khả năng của các tế bào miễn dịch này trong việc gây cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình của các tế bào khối u và cản trở sự tạo u (xem, ví dụ, Bao YS et al, Int Immunopharmacol. 2011;11(10):1599-605; Kim JG và Hahn YS, Immunol Invest. 2000;29(3):257-69; Demeuere CE et al, Eur J Immunol. 1997;27(12):3526-31; Mitsuhashi M et al, J Leukoc Biol. 2004;76(2):322-32; Pockaj BA et al , Ann Surg Oncol. 2004;11(3):328-39; (v) ngăn chặn sự hoạt hóa, sự đáp ứng IL-2, sự mở rộng và tính độc hạ tế bào của các tế bào T do đó góp phần vào sự ức chế miễn dịch cục bộ (xem, ví dụ, Specht C et al, Int J Cancer 200191:705-712); (vi) ức chế sự trưởng thành của các tế bào đuôi gai, ức chế khả năng của chúng trong việc thể hiện kháng nguyên và trong việc sản sinh IL-12, dẫn đến sự hoạt hóa kém đối với các tế bào T gây độc hại tế bào (xem, ví dụ, Ahmadi M et al, Cancer Res 2008, 68(18):7250-9; Stolina M et al, J Immunol 2000, 164:361-70); (vii) điều hòa sự hình thành mạch khối u (sự tạo thành các mạch máu mới để làm nguồn cung cấp chất dinh dưỡng và oxy) bằng sự tăng cường sự di động và sự sống sót tế bào nội mạc cũng như bằng sự gia tăng sự biểu hiện của VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch - vascular endothelial growth factor) (xem, ví dụ, Zhang Y và Daaka Y, Blood 2011;118(19):5355-64; Jain S et al, Cancer Res. 2008; 68(19):7750-9; Wang và Klein, Molecular Carcinogenesis 2007, 46:912-923; (viii) tăng cường sự sống sót của tế bào khối u (thông qua PI3K/AKT và sự truyền tín hiệu MAPK). Để xem xét kỹ, xem, ví dụ, 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 và Dubois RN, Gut 2006, 55, 115-122; Harris SG e al Trends Immunol 2002, 22, 144-150).

Coxibs đã được thể hiện là làm cho các tế bào khối u nhạy cảm hơn với sự bức xạ và liệu pháp hóa trị và một số thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện hoặc đang được thực hiện là kết hợp Coxibs với liệu pháp xạ trị và/hoặc liệu pháp hóa trị (để xem xét kỹ, xem ví dụ, Ghosh N et al, Pharmacol Rep. 2010 Mar-Apr;62(2):233-44; Davis TW et al, Am J Clin Oncol. 2003, 26(4):S58-61; cũng xem Higgins JP et al, Cancer Biol Ther 2009, 8:1440-49).

Hơn nữa, có một số bằng chứng về các tác dụng bổ sung và/hoặc sự hiệp đồng giữa Coxibs và các chất ức chế thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor receptor - EGFR) (xem, ví dụ, Zhang X et al, Clin Cancer Res. 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH et al, J Gastrointest Oncol. 2014, 5(1):57-66); và với các chất ức chế aromataza (xem, ví dụ, Generali D et al, Br J Cancer. 2014;111(1):46-54; Lustberg MB et all, Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):221-7; Falandry C et al, Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug;116(3):501-8); Chow LW et al, J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7).

Hơn nữa, các tác dụng bổ sung/hiệp đồng đã được thấy ở các mô hình khối u chuột nhắt khác nhau khi Aspirin (chất ức chế COX1/2) được kết hợp với kháng thể kháng VEGF (Motz GT et al; Nat Med 2014 20(6):607) và sự kết hợp này hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng (NCT02659384).

Gần đây, đã chứng minh rằng, nếu được kết hợp, các phương pháp miễn dịch trị liệu khác nhau có thể tăng cường hiệu quả chống khối u. Do các tính chất điều biến miễn dịch của PGE2, Coxibs cũng đã được sử dụng kết hợp với các phương pháp miễn dịch trị liệu khác nhau. Cụ thể là, các tác dụng bổ sung hoặc thậm chí là hiệp đồng có thể được quan sát thấy khi Coxibs được kết hợp với việc chủng ngừa tế bào đuôi gai ở mô hình u thần kinh đệm ở chuột cống và ở mô hình u trung biểu mô hoặc mô hình u hắc sắc tố ở chuột nhắt (Zhang H et al, Oncol Res. 2013;20(10):447-55; Veltman JD et al, BMC Cancer. 2010;10:464; Toomey D et all, Vaccine. 2008 Jun 25;26(27-28):3540-9); với yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt-đại thực bào (granulocyte-macrophagecolony-stimulating factor - GM-CSF) ở các khối u não của chuột nhắt (Eberstål S et al, Int J Cancer. 2014 Jun 1;134(11):2748-53); với interferon gama (IFN-γ) ở các khối u não (Eberstål S et al, Cancer Immunol Immunother. 2012, 61(8):1191-9); với việc chủng ngừa tế bào đuôi gai hoặc với GM-CSF ở mô hình bệnh ung thư vú

ở chuột nhắt (Hahn T et al, Int J Cancer. 2006,118(9):2220-31); và với liệu pháp interferon beta của adenovirut (IFN-β) ở mô hình u trung biểu mô ở chuột nhắt (DeLong P et al, Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7845-52). Theo những con đường này, các tác dụng bổ sung hoặc thậm chí là hiệp đồng của Coxibs và/hoặc chất đối kháng EP2 và/hoặc chất đối kháng EP4 cũng có thể được dự tính với các tác nhân tác động vào protein kết hợp với lympho bào T gây độc hại tế bào 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 -CTLA-4) như các kháng thể kháng CTLA-4; các kháng thể kháng TIM-3, các kháng thể kháng Lag-3; các kháng thể kháng TIGIT; hoặc, cụ thể là, với các tác nhân tác động vào protein chết tế bào theo chương trình 1 (programmed cell death protein 1 - PD1), như kháng thể kháng PD1 hoặc kháng thể kháng PDL1 (phối tử chết tế bào theo chương trình 1 -programmed cell death ligand 1) (Yongkui Li et al Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S et al, Cell 2015, 162; 1-14; WO2013/090552, mà chỉ ra tác dụng hiệp đồng của sự phong bế kép EP2 và EP4 kết hợp với các tác nhân tác động vào PD1).

Adenosin là yếu tố nội sinh khác với các tính chất chống viêm mà được sinh ra thông qua hoạt tính của các ectonucleotidaza, CD39 và CD73, được biểu hiện trên các kiểu tế bào khác nhau, bao gồm các tế bào T điều hòa (Treg) (Mandapathil M et al, J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86). Các tế bào miễn dịch cũng đáp ứng với Adenosin, vì chúng mang các thụ thể cho ADO, mà chủ yếu thuộc kiểu A2a/A2b (Hoskin DW, et al, Int J Oncol 2008, 32:527–535). Việc truyền tín hiệu thông qua các thụ thể Adenosin và các thụ thể EP2/EP4 hội tụ trên adenylyl xyclaza thuộc tế bào chất, dẫn đến sự điều hòa tăng của cAMP. Đã chứng minh rằng Adenosin và PGE2 hợp tác trong việc ức chế các đáp ứng miễn dịch qua trung gian các tế bào T điều hòa (Mandapathil M et al, J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80; Caiazzo E et al, Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81).

Do đó, các chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 hiện nay có thể là hữu dụng, một mình, hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu và/hoặc liệu pháp hóa trị và/hoặc liệu pháp xạ trị và/hoặc liệu pháp miễn dịch; cụ thể là kết hợp với liệu pháp hóa trị, liệu pháp xạ trị, các chất ức chế EGFR, các chất ức chế aromataza, các thuốc chống tạo mạch, các chất ức chế adenosin, liệu pháp miễn dịch chẳng hạn đặc biệt là phong bế PD1 và/hoặc PDL1, hoặc các liệu pháp hướng đích khác; để ngăn chặn/phòng ngừa hoặc điều

trị bệnh ung thư, đáng chú ý là để ngăn chặn/phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư da bao gồm u hắc sắc tô bao gồm u hắc sắc tố di căn; bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ; bệnh ung thư bàng quang bao gồm bệnh ung thư bàng quang tiết niệu, caxinom tế bào biểu mô đường tiết niệu; caxinom thận bao gồm caxinom tế bào thận, caxinom tế bào thận di căn, caxinom tế bào sáng thận di căn; các bệnh ung thư dạ dày-ruột bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng, ung thư đại trực tràng di căn, hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình (FAP), ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư túi mật, caxinom đường mật, caxinom tế bào gan, và ung thư tuyến tụy như caxinom tuyến tuyến tụy hoặc caxinom ống tụy; ung thư niêm mạc tử cung; ung thư buồng trứng; ung thư cổ tử cung; u nguyên bào thần kinh; ung thư tuyến tiền liệt bao gồm ung thư tuyến tiền liệt kháng sự thiến; các khối u não bao gồm các bệnh di căn lên não, u thần kinh đệm ác tính, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u nguyên bào tủy, u màng não; ung thư vú bao gồm caxinom vú âm tính ba; khối u miệng; khối u mũi họng; ung thư ngực; ung thư đầu và cổ; bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn; caxinom; caxinom tuyến; caxinom tuyến giáp bao gồm caxinom tuyến giáp hình nhú; caxinom nhau thai; sacom Ewing; sacom xương; sacom cơ vân; sacom Kaposi; u lympho bao gồm u lympho Burkitt, u lympho Hodgkin, u lympho MALT; đa u tủy; và các khối u do virut gây ra.

Ngoài ra, chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 chọn lọc hoặc kép có thể hữu dụng trong một số bệnh hoặc rối loạn khác đáp ứng lại, ví dụ, việc điều trị bằng các chất ức chế COX2, với ưu điểm là các chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 sẽ không có các tác dụng phụ tim mạch tiềm năng được thấy đối với các chất ức chế COX2, các tác dụng này chủ yếu do sự can thiệp vào sự tổng hợp PGI2 và TXA2 (xem, ví dụ, Boyd MJ et al, bioorganic và medicinal chemistry letters 21, 484, 2011). Ví dụ, sự phong bế sự sản sinh prostaglandin bằng các chất ức chế COX là sự điều trị được chọn đối với chứng đau, bao gồm đặc biệt là đau viêm và đau bụng kinh nguyệt. Do đó các chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 và/hoặc EP2/EP4 kép có thể là hữu dụng để điều trị chứng đau, đặc biệt là đau viêm. Bằng chứng từ chuột nhắt bất hoạt EP2 gợi ý rằng các chất đối kháng EP2 có thể được sử dụng để điều trị chứng tăng cảm giác đau viêm (Reinold H et al, J Clin Invest 2005, 115(3):673-9). Ngoài ra, các chất đối kháng EP4 có tác dụng có lợi in vivo ở các mô hình đau viêm (ví dụ, Murase A, Eur J Pharmacol 2008; Clark P, J

Pharmacol Exp Ther. 2008; Maubach KA Br J Pharmacol. 2009; Colucci J Bioorg Med Chem Lett. 2010, Boyd MJ et al, Bioorg Med Chem Lett 2011, Chn Q et al Br J Phramacol 2010, Nakao K et al, J Pharmacol Exp Ther. 2007 Aug;322(2):686-94). Việc dùng chất đối kháng EP2 kết hợp với chất đối kháng EP4 đã thể hiện sự ức chế đáng kể, nhưng chỉ một phần đối với sự viêm khớp ở mô hình viêm khớp cảm ứng bởi collagen ở chuột nhắt (Honda T et al J Exp Med 2006, 203(2):325-35).

Chất đối kháng EP2 và/hoặc chất đối kháng kép EP2/EP4 có thể được sử dụng để giảm khả năng sinh sản ở nữ giới, tức là, chúng đã được chứng minh là ngăn chặn sự có mang nếu được sử dụng làm thuốc tránh thai ở khỉ (Peluffo MC et al Hum Reprod 2014). Chuột nhắt bất hoạt EP2 có khả năng sinh sản giảm, cỡ lứa đẻ nhỏ hơn, và sự phát triển khối nang trứng giảm (Matsumoto et al, Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki et al, PNAS 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL J Clin Inves 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR et al, Nat Med 1999 5(2):217-20).

Cũng có lý do căn bản mà các chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung: ví dụ EP2, EP3 và EP4 và COX2 được biểu hiện quá mức trong các dòng tế bào và mô lạc nội mạc tử cung (ví dụ, Santulli P et al J Clin Endocrinol Metab 2014, 99(3):881-90); việc điều trị bằng chất đối kháng được thể hiện là làm ức chế sự dính bám của các tế bào nội mạc tử cung in vitro (Lee J et al Biol Reprod 2013, 88(3):77; Lee J et al Fertil Steril 201, 93(8):2498-506); các chất ức chế COX2 đã được thể hiện là làm giảm các tổn thương nội mạc tử cung ở chuột nhắt thông qua EP2 (Chuang PC et al, Am J Pathol 2010, 176(2):850-60); và việc điều trị bằng chất đối kháng đã được thể hiện là gây ra sự chết theo chương trình của các tế bào nội mạc tử cung in vitro (Banu SK et al, MOl endocrinol 2009, 23(8) 1291-305).

Các chất đối kháng kép EP2/EP4, hoặc kết hợp của các chất đối kháng EP2 chọn lọc với chất đối kháng EP4 chọn lọc, có thể có ứng dụng tiềm năng đối với các rối loạn tự miễn; ví dụ, chúng đã được thể hiện là hữu hiệu trong mô hình chuột nhắt bị đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS) (Esaki Yet al PNAS 2010, 107(27):12233-8; Schiffmann S et al, Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35; xem cả Kofler DM et al J Clin Invest 2014, 124(6):2513-22). Sự hoạt hóa việc truyền tín hiệu EP2/EP4 ở các tế bào in vitro (Kojima F et al Prostaglandins Other Lipid Mediat 2009, 89:26-33) liên kết các chất đối kháng kép hoặc chọn lọc EP2 và/hoặc EP4 với việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

Cũng vậy, các mức tăng cao của PGE(2) đã được báo cáo trong hoạt dịch và sụn ở các bệnh nhân bị viêm xương khớp (osteoarthritis - OA) và đã thể hiện rằng PGE2 kích thích sự phân hủy chất nền ở các tế bào sụn bệnh viêm xương khớp thông qua thụ thể EP4 (Attur M et al, J Immunol. 2008;181(7):5082-8).

Sự biểu hiện quá mức EP4 được kết hợp với phản ứng viêm tăng cường ở mảng vữa xơ động mạch của bệnh nhân (Cipollone F et al, Artherioscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(9); 1925-31), do đó, việc sử dụng các chất đối kháng EP4 và/hoặc chất đối kháng kép EP2/EP4 có thể được chỉ định để ổn định hóa mảng và ngăn chặn/phòng ngừa các hội chứng thiếu máu cục bộ cấp. Ngoài ra, sự thiếu hụt EP4 còn ngăn cản bệnh xơ vữa động mạch sớm, bằng cách dàn xếp sự sống sót của đại thực bào (Babaev VR et al, Cell Metab. 2008 Dec;8(6):492-501)

Các chất đối kháng EP2 và/hoặc chất đối kháng kép EP2/EP4 cũng có thể là hữu dụng trong điều trị bệnh viêm phổi: việc cấp vào trong phổi các tế bào gây chết tế bào theo chương trình đã chứng minh rằng PGE(2) thông qua EP2 giải thích cho sự suy yếu tiếp sau sự tập trung ở phổi các bạch cầu và sự thanh thải vi khuẩn Streptococcus pneumoniae, cũng như sự sản sinh tăng cường của IL-10 in vivo (Medeiros AI et al J Exp Med 2009 206(1):61-8).

Ngoài ra, chất đối kháng EP2 và/hoặc chất đối kháng kép EP2/EP4 có thể là hữu dụng để điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh (để xem xét kỹ, xem Cimino PJ et al, Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9). Thụ thể EP2 làm tăng tốc sự tiến triển của bệnh viêm ở mô hình chuột nhắt bị xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis - ALS) (Liang X et al, Ann Neurol 2008, 64(3):304-14); các chất ức chế COX2 đã được thể hiện là có tính bảo vệ thần kinh ở các mô hình loài gặm nhấm bị đột quỵ, bệnh Parkinson và ALS (để xem xét kỹ, xem Liang X et al J Mol Neurosci 2007, 33(1):94-9), tính độc hại thần kinh giảm được quan sát ở chuột nhắt bất hoạt EP2 được điều trị bằng chất độc thuộc hội chứng parkinson (Jin J et al, J Neuroinflammation 2007, 4:2), PGE2 thông qua EP2 làm trầm trọng thêm sự thoái hóa thần kinh ở các tế bào chuột cống được nuôi cấy (Takadera T et al, Life Sci 2006, 78(16): 1878-83); gánh nặng amyloit giảm được quan sát ở mô hình chuột nhắt bị bệnh Alzheimer nếu được lai với chuột nhắt bất hoạt EP2 (Liang X et al J Neurosci 2005, 25(44):10180-7; Keene CD etal, Am J Pathol. 2010, 177(1):346-54). Các con chuột nhắt vô hiệu EP2 được bảo vệ khỏi sự tổn thương thần

kinh qua trung gian là sự miễn dịch bẩm sinh/phụ thuộc CD14 ở bệnh thoái hóa thần kinh (Shie FS et al Glia 2005, 52(1):70-7); PGE2 thông qua EP2 làm gia tăng sự biểu hiện protein tiền chất amyloit (amyloid precursor protein - APP) ở các tế bào tiểu thần kinh đệm của chuột cống được nuôi cấy (Pooler AM et al Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30). Chất đối kháng EP2 hạn chế tổn thương oxy hóa khỏi sự hoạt hóa sự miễn dịch bẩm sinh (sự tiêm vào trong sọ LPS) ở não và có thể được sử dụng đối với bệnh Alzheimer hoặc bệnh sa sút trí tuệ kết hợp với HIV (Montine TJ et al, J Neurochem 2002, 83(2):463-70). Ở mô hình chuột nhắt bị bệnh Alzheimer, chức năng nhận thức có thể được cải thiện bằng sự ức chế di truyền và dược lý đối với EP4 (Hoshino T et al, J Neurochem 2012, 120(5):795-805).

Chất đối kháng EP2 và/hoặc chất đối kháng kép EP2/EP4 có thể còn là hữu dụng để điều trị bệnh thận đa nang di truyền theo gen trội (autosomal dominant polycystic kidney disease - ADPKD): PGE2 thông qua EP2 gây cảm ứng sự phát sinh tế bào của các tế bào biểu mô thận người; và EP2 được phát hiện là được biểu hiện quá mức ở các mẫu bệnh nhân (Elberg G et al, Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293(5):F1622-32).

Chất đối kháng EP4 và/hoặc chất đối kháng kép EP2/EP4 cũng có thể là hữu dụng để điều trị bệnh loãng xương: PGE2 kích thích sự tái hấp thụ xương chủ yếu thông qua EP4 và một phần thông qua EP2 (Suzawa T et all, Endocrinology. 2000 Apr;141(4):1554-9), chuột nhắt bất hoạt EP4 thể hiện sự tái hấp thụ xương suy giảm (Miyaura C et al, J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23) và các chất đối kháng EP4 thể hiện sự ức chế một phần sự tái hấp thụ xương hủy cốt bào và sự sinh hủy cốt bào kích thích bởi PGE(2) (Tomita M et al, Bone. 2002 Jan;30(1):159-63).

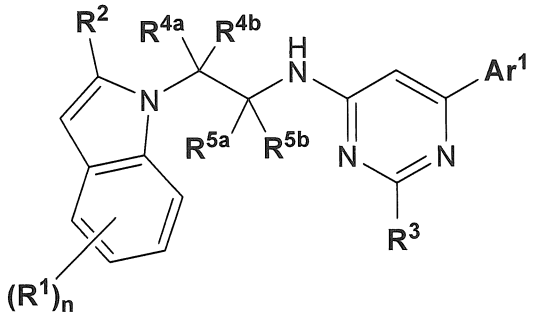
WO2008/152093 bộc lộ các chất điều biến thụ thể EP2 chọn lọc mà bao gồm vòng indol được liên kết với phần còn lại của phân tử ở vị trí 3, và gốc pyrimidin mà không được thế bằng nhóm thế thơm liên kết trực tiếp. WO2006/044732 bộc lộ các hợp chất pyrimidin mà là các chất điều biến PGD2 được nêu là hữu dụng, ví dụ, để điều trị các bệnh dị ứng; tuy nhiên, ví dụ, hợp chất được lấy làm ví dụ minh họa CAS 1001913-77-4 đã được kiểm tra là không hoạt động đối với cả thụ thể EP2 và thụ thể EP4 trong thử nghiệm in vitro được nêu trong phần thử nghiệm dưới đây. WO2008/006583 bộc lộ các dẫn xuất pyrimidin là các chất ức chế ALK-5. WO2006/044732 và WO2008/039882 bộc lộ các dẫn xuất pyrimidin nhất định làm các chất đối kháng thụ thể protaglandin D2.

Các dẫn xuất pyrimidin-2-yl được bộc lộ trong WO2013/020945, WO2012/127032, WO2011/144742, Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114 và Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75. Các hợp chất indol-1-axetamit nhất định được biết là các hợp chất thư viện, ví dụ CAS 1448123-30-5 và CAS 1448075-88-4. Các hợp chất khác mà được nêu là có hoạt tính làm chất chống ung thư được bộc lộ trong WO2006/128129, WO2008/008059 và Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các dẫn xuất indol được thế ở *N* mới có công thức (I) là các chất điều biến thụ thể prostaglandin 2 EP2 và/hoặc EP4. Các hợp chất nhất định theo sáng chế là các chất đối kháng kép đối với cả thụ thể EP2 và thụ thể EP4. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh mà đáp ứng với sự phong bế các thụ thể EP2 và/hoặc các thụ thể EP4 chẳng hạn đặc biệt là các bệnh ung thư; cũng như chứng đau bao gồm đặc biệt là đau viêm và đau bụng kinh nguyệt; bệnh lạc nội mạc tử cung; các hội chứng thiếu máu cục bộ cấp ở các bệnh nhân bị xơ vữa động mạch; bệnh viêm phổi; các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm xơ cứng cột bên teo cơ, đột quỵ; bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ kết hợp với HIV; bệnh thận đa nang di truyền theo gen trội; và kiểm soát khả năng sinh sản ở phụ nữ.

1) Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó

$(R^1)_n$ là (ngoài R^2) một, hai hoặc ba nhóm thế tùy ý trên vòng indol (tức là n là số nguyên 0, 1, 2, hoặc 3), trong đó các nhóm thế này độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là flo, clo, hoặc brom), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; hoặc hai R^1 cùng nhau tạo thành nhóm $–O-CH_2-O-$, và R^1 còn lại, nếu có, là halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);

R^2 là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), halogen (đặc biệt là clo), hoặc xyano;

R^3 là hydro, metyl hoặc triflometyl (đặc biệt là hydro);

R^{4a} và R^{4b} độc lập là hydro, metyl, hoặc R^{4a} và R^{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết là nhóm xycloprop-1,1-diyl;

R^{5a} và R^{5b} độc lập là hydro, metyl, hoặc R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết là nhóm xycloprop-1,1-diyl;

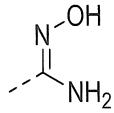
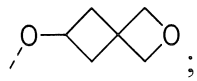
Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đáng chú ý là heteroaryl 5 cạnh, đặc biệt là thiophenyl hoặc thiazolyl); trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ:
    - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
    - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy);
    - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy (đặc biệt là triflometyl, 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl);
    - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
    - halogen (đặc biệt là flo, clo, bromo);
    - xyano;
    - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng amino (đặc biệt là xyclopropyl, 1-amino-xyclopropyl);

- (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy (đặc biệt là 3-flo-oxetan-3-yl, 3-hydroxy-oxetan-3-yl, 3-metoxy-oxetan-3-yl);
- (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
- hydroxy;
- nitro;
- -$B(OH)_2$;
- 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
- -X^1-CO-R^{O1}, trong đó
  - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là -CH_2-, -CH_2-CH_2-), -O-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -O-CH_2-*, -O-$CH(CH_3)$-*, -O-CH_2-CH_2-*), -NH-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -NH-CH_2-*, -NH-$CH(CH_3)$-*), -S-CH_2-*, -CF_2-, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và
  - R^{O1} là
    - -OH;
    - -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
    - -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;
    - -O-phenyl;
    - -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;

- -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
- -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ (đặc biệt là -O-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$);
- (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

[trong đó cụ thể là nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, -CO-NH-SO_2-phenyl, -CO-O-CH_3, -CO-NH-SO_2-etyl, -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-etyl, -CO-O-CH_2-O-CO-propyl, (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyl-O-CO-, -CH_2-COOH, -CH_2-CO-O-etyl, -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-phenyl, 1-carboxy-xyclopropan-1-yl, 1-carboxy-xyclopentan-1-yl];

- -CO-CH_2-CN;
- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;
-  ;
- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl, 1-hydroxy-etyl);
- dihydroxy-(C_{2-4})alkyl (đặc biệt là 1,2-dihydroxyetyl);
- hydroxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-hydroxy-etoxy);
- (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-metoxy-etoxy);

- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc $-SO_2-(C_{1-4})$alkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N1} và R^{N2} là hydro);
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, $-CO-(C_{1-3})$alkyl, $-CO-(C_{1-3})$alkylen-OH, hoặc $-CO-O-(C_{1-3})$alkyl;
  - hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5, hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;

  (đặc biệt là nhóm $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, $-NH-SO_2$-metyl, $-NH-SO_2$-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$; hoặc –NH-CO-H, $–N(C_2H_5)$-CO-H, –NH-CO-C_2H_5, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $–NH-CO-O-CH_3$, $–N(CH_3)-CO-O-CH_3$; hoặc pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, morpholin-4-yl, azetidin-1-yl, hoặc piperidin-1-yl);

- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ này là $–CO-NH_2$, $–CO-NH(CH_3)$, $–CO-NH(C_2H_5)$, –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, $–CO-NH-C_2H_4-OH$, $–CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $–CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $–CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, –CO-NH-O-benzyl, hoặc $–CO-N(CH_3)_2$, –CO-NH-isopropyl, hoặc –CO-NH-OH);

- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N5} và R^{N6} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ này là –NH-CO-NH_2, và –NH-CO-NH-C_2H_5);
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N7} và R^{N8} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -SO_2-R^{S1} này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3);
- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl;
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome của nó 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome của nó 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl);
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen (đặc biệt là 4-flophenoxy);
- benzooxazol-2-yl; hoặc
- -$(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl); (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_p$-HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-

metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyridazin-3-yl, pyrazol-1-yl-metyl, 1H-imidazol-4-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oxazol-2-yl, hoặc pyridin-2-yl);

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh (đặc biệt là indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, pyrolopyridinyl, hoặc imidazopyridinyl); trong đó heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy); halogen; xyano; hydroxy, hoặc $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (đặc biệt là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này là 1H-indazol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 2-carboxy-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 7-carboxy-1-metyl-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-6-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, quinolin-6-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-

indol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 3-metoxy-1H-indazol-6-yl, 6-metoxy-1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl; tốt hơn là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này là 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl);

- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (đặc biệt là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydro-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazinyl); trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này được liên kết với phần còn lại của phân tử ở gốc vòng thơm; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl), và $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl; (đặc biệt là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh này là 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 1-(carboxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-

quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, hoặc 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl; tốt hơn là nhóm (Ar-III) này là 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất có công thức (I) có thể chứa một hoặc nhiều tâm lập thể hoặc tâm bất đối, như một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối, mà được để thể hiện dưới cấu hình (R) cũng như cấu hình (S). Các hợp chất có công thức (I) có thể còn bao hàm các hợp chất với một hoặc nhiều liên kết đôi mà được để thể hiện dưới dạng cấu hình Z cũng như cấu hình E và/hoặc các hợp chất với các nhóm thế ở hệ vòng mà được để thể hiện, tương quan với nhau, dưới dạng cấu hình cis cũng như cấu hình trans. Vì vậy, hợp chất có công thức (I) có thể có mặt ở dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể hoặc tốt hơn là ở dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân lập thể có thể được tách theo cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Trong trường hợp hợp chất cụ thể (hoặc cấu trúc chung) được biểu thị dưới dạng chất đồng phân đối ảnh (R) hoặc (S), thì sự biểu thị như vậy được hiểu là đề cập đến hợp chất (hoặc cấu trúc chung) tương ứng ở dạng đồng phân đối ảnh được làm giàu, đặc biệt về cơ bản là tinh khiết. Tương tự, trong trường hợp tâm bất đối cụ thể trong hợp chất được biểu thị là thuộc cấu hình (R) hoặc cấu hình (S) hoặc thuộc cấu hình tương đối nhất định, thì sự biểu thị như vậy được hiểu là đề cập đến hợp chất mà dưới dạng được làm giàu, đặc biệt về cơ bản là tinh khiết, liên quan đến cấu hình tương ứng của tâm bất đối đó. Tương tự, sự biểu thị *cis* hoặc *trans* được hiểu là đề cập đến chất đồng phân lập thể tương ứng có cấu hình tương đối tương ứng dưới dạng được làm giàu, đặc biệt về cơ bản là tinh khiết. Tương tự, trong trường hợp hợp chất cụ thể (hoặc cấu trúc chung) được biểu thị là chất đồng phân lập thể Z hoặc E (hoặc trong trường hợp liên kết đôi cụ thể trong hợp chất được biểu thị là thuộc cấu hình Z hoặc E), thì sự biểu thị này được hiểu là đề cập đến hợp chất (hoặc cấu trúc chung) tương ứng ở dạng đồng phân lập thể được

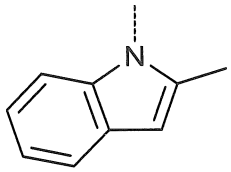
làm giàu, đặc biệt về cơ bản là tinh khiết, (hoặc hợp chất mà ở dạng được làm giàu, đặc biệt về cơ bản là tinh khiết liên quan đến cấu hình tương ứng của liên kết đôi).

Thuật ngữ "được làm giàu", khi được sử dụng trong văn cảnh chất đồng phân lập thể, được hiểu theo sáng chế có nghĩa là chất đồng phân lập thể tương ứng là có mặt với tỷ lệ ít nhất là 70:30, đặc biệt ít nhất là 90:10 (tức là, với độ tinh khiết ít nhất là 70% trọng lượng, đặc biệt ít nhất là 90% trọng lượng), so với chất đồng phân lập thể tương ứng còn lại / toàn bộ các chất đồng phân lập thể tương ứng còn lại.

Thuật ngữ "về cơ bản là tinh khiết", khi được sử dụng trong văn cảnh chất đồng phân lập thể, được hiểu theo sáng chế có nghĩa là chất đồng phân lập thể tương ứng là có mặt với độ tinh khiết ít nhất là 95% trọng lượng, đặc biệt ít nhất là 99% trọng lượng, so với chất đồng phân lập thể tương ứng còn lại / toàn bộ các chất đồng phân lập thể tương ứng còn lại.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị, đặc biệt là được đánh dấu bằng ^{2}H (đoteri) theo các phương án từ 1) đến 31), các hợp chất này là giống hệt với các hợp chất có công thức (I) chỉ khác là mỗi trong số một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng một nguyên tử có cùng nguyên tử số nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường được tìm thấy trong tự nhiên. Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị, đặc biệt là được đánh dấu bằng ^{2}H (đoteri) và muối của nó là thuộc phạm vi của sáng chế. Việc thay thế hyđro bằng đồng vị ^{2}H (đoteri) nặng hơn có thể dẫn đến độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, chẳng hạn dẫn đến chu kỳ bán rã in-vivo gia tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm, hoặc có thể dẫn đến sự ức chế enzym cytochrome P450 là giảm, dẫn đến profile an toàn được cải thiện chẳng hạn. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không được đánh dấu bằng chất đồng vị, hoặc chúng chỉ được đánh dấu bằng một hoặc nhiều nguyên tử đoteri. Theo một phương án phụ, hợp chất có công thức (I) không hề được đánh dấu bằng chất đồng vị. Hợp chất có công thức (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị có thể được điều chế theo phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả dưới đây, nhưng sử dụng biến thể đồng vị thích hợp của các chất phản ứng hoặc các chất ban đầu thích hợp.

Trong đơn sáng chế này, liên kết được đưa vào dưới dạng nét đứt thể hiện điểm gắn của gốc được đưa vào. Ví dụ, gốc được đưa vào dưới đây



là nhóm 2-metyl-1*H*-indol-1-yl.

Trong một số trường hợp, các hợp chất có công thức (I) có thể chứa các dạng tautome (hỗ biến). Các dạng tautome này đều nằm trong phạm vi của sáng chế này. Trong trường hợp các dạng tautome tồn tại một gốc nhất định, và chỉ một dạng của gốc này được bộc lộ hoặc được định nghĩa, thì (các) dạng tautome khác được hiểu là vẫn được bao hàm trong gốc được bộc lộ này. Ví dụ, nhóm 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl được hiểu là còn bao hàm các dạng tautome của nó là 2-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-5-yl và 2-hydroxy-3H-benzo[d]imidazol-5-yl. Tương tự, 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (tên khác là 5-oxo-4H-[1,2,4]oxadiazol-3-yl) bao hàm dạng tautome của nó là 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, và 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (tên khác là 3-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazol-5-yl) bao hàm dạng tautome của nó là 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl.

Khi dạng số nhiều được sử dụng cho các hợp chất, muối, dược phẩm, bệnh và các đối tượng tương tự, dạng này được dự định cũng có nghĩa là một hợp chất, muối, hoặc đối tượng tương tự.

Ám chỉ bất kỳ đến các hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 31) được hiểu là cũng đề cập đến muối (và đặc biệt là muối dược dụng) của các hợp chất này, nếu phù hợp và có lợi.

Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối mà vẫn có hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất đã nêu và thể hiện tác dụng gây độc không mong muốn ở mức tối thiểu. Những muối như vậy bao gồm muối cộng axit và/hoặc bazơ vô cơ hoặc hữu cơ tùy thuộc vào sự có mặt của các nhóm bazơ và/hoặc axit trong hợp chất đã nêu. Để tham khảo, xem tài liệu “Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.”, P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; and

"Pharmaceutical Salts and Co-crystals", Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

Các định nghĩa được đưa ra ở đây nhằm áp dụng đồng nhất cho các hợp chất có công thức (I), như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 26), và, có thay đổi nếu cần thiết, trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ trừ khi định nghĩa chỉ ra riêng theo cách khác đưa ra định nghĩa rộng hơn hoặc hẹp hơn. Cũng cần hiểu rõ rằng định nghĩa hoặc định nghĩa được ưu tiên của một thuật ngữ xác định và có thể thay thế cho thuật ngữ tương ứng theo cách độc lập với (và phối hợp với) định nghĩa bất kỳ hoặc định nghĩa được ưu tiên của bất kỳ hoặc tất cả các thuật ngữ khác như được xác định trong bản mô tả này. Nếu nhóm Ar^1 hoặc các nhóm thế của nó được định nghĩa thêm, thì các định nghĩa như vậy được dự tính để áp dụng, với những sửa đổi thích đáng về chi tiết, cả cho các nhóm (Ar-I), (Ar-II), (Ar-IV), (Ar-V), và (Ar-VI) và các nhóm thế tương ứng của chúng.

Nếu nhóm thế được biểu thị là tùy ý, thì nhóm thế này được hiểu rằng có thể không có mặt, trong trường hợp này, tất cả các vị trí có hóa trị tự do (mà đối với chúng nhóm thế tùy ý này có thể được gắn vào; ví dụ như trong vòng thơm, các nguyên tử cacbon trên vòng và/hoặc các nguyên tử nitơ trên vòng có hóa trị tự do) được thế bằng hydro nếu thích hợp.

Thuật ngữ "halogen" có nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot; đặc biệt là flo, clo, hoặc brom; tốt hơn là flo hoặc clo.

Thuật ngữ "alkyl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ nhóm hydrocarbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "(C_{x-y})alkyl" (mỗi x và y đều là số nguyên), được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây, có từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C_{1-6})alkyl có một đến sáu nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkyl là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl, 2,2-dimetyl-propyl và 3,3-dimetyl-butyl. Để tránh nhầm lẫn, trong trường hợp nhóm được nêu là, ví dụ, propyl hoặc butyl, thì nó có nghĩa lần lượt là n-propyl, n-butyl. Ưu tiên là metyl và etyl. Ưu tiên nhất là metyl. Ưu tiên đối với các nhóm thế của Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5

hoặc 6 cạnh là metyl, etyl, propyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl.

Thuật ngữ "-(C_{x-y})alkylen-", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ nhóm alkyl được liên kết hóa trị hai như được định nghĩa trên đây có x đến y nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, điểm liên kết của nhóm -(C_{1-y})alkylen là trong cách sắp xếp 1,1-diyl, 1,2-diyl, hoặc 1,3-diyl. Trong trường hợp nhóm (C_{0-y})alkylen được sử dụng kết hợp với nhóm thế khác, thuật ngữ này có nghĩa là nhóm thế này được liên kết thông qua nhóm (C_{1-y})alkylen với phần còn lại của phân tử, hoặc nó được gắn kết trực tiếp vào phần còn lại của phân tử (tức là nhóm (C_0)alkylen là liên kết trực tiếp kết nối nhóm thế này với phần còn lại của phân tử). Nhóm alkylen -C_2H_4- chỉ -CH_2-CH_2- nếu không được nêu rõ theo cách khác. Đối với nhóm liên kết X^1, ví dụ về các nhóm (C_{1-3})alkylen là -CH_2-, -$CH(CH_3)$-, -$C(CH_3)_2$-, và -CH_2-CH_2-, đặc biệt là -CH_2- và -CH_2-CH_2-. Ví dụ về các nhóm (C_{0-3})alkylen như được sử dụng trong các nhóm thế -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O2}$ và (C_{0-3})alkylen-$COOR^{O3}$ lần lượt là (C_0)alkylen, và metylen.

Thuật ngữ "alkoxy", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ nhóm alkyl-O- trong đó nhóm alkyl là như được định nghĩa trên đây. Thuật ngữ "(C_{x-y})alkoxy" (mỗi x và y đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm alkoxy như được định nghĩa trên đây có x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ, nhóm (C_{1-4})alkoxy có nghĩa là nhóm có công thức (C_{1-4})alkyl-O- trong đó thuật ngữ "(C_{1-4})alkyl" có nghĩa đã nêu. Ví dụ về các nhóm alkoxy là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec.-butoxy và tert.-butoxy. Được ưu tiên là etoxy và đặc biệt là metoxy. Được ưu tiên đối với các nhóm thế của Ar^1 là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh là metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, isobutoxy.

Thuật ngữ "floalkyl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa trên đây có một đến ba nguyên tử cacbon trong đó một hoặc nhiều (và có khả năng là tất cả) nguyên tử hydro đã được thay thế bằng flo. Thuật ngữ "(C_{x-y})floalkyl" (mỗi x và y đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm floalkyl như được định nghĩa trên đây có x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ, nhóm (C_{1-3})floalkyl có từ một đến ba nguyên tử cacbon trong đó một đến bảy nguyên tử hydro đã được thay thế bằng flo. Các ví dụ đại diện về các nhóm floalkyl bao gồm triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl và 2,2,2-trifloetyl. Được ưu tiên là các nhóm (C_1)floalkyl như triflometyl. Ví

dụ về "(C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy" là 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl.

Thuật ngữ "floalkoxy", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ nhóm alkoxy như được định nghĩa trên đây có một đến ba nguyên tử cacbon trong đó một hoặc nhiều (và có khả năng là tất cả) nguyên tử hydro đã được thay thế bằng flo. Thuật ngữ "(C_{x-y})floalkoxy" (mỗi x và y đều là số nguyên) được dùng để chỉ nhóm floalkoxy như được định nghĩa trên đây có x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C_{1-3})floalkoxy có từ một đến ba nguyên tử cacbon trong đó một đến bảy nguyên tử hydro đã được thay thế bằng flo. Ví dụ đại diện về các nhóm floalkoxy bao gồm triflometoxy, diflometoxy, 2-floetoxy, 2,2-difloetoxy và 2,2,2-trifloetoxy. Được ưu tiên là các nhóm (C_1)floalkoxy như triflometoxy và diflometoxy, cũng như 2,2,2-trifloetoxy.

Thuật ngữ "xycloalkyl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ vòng hydrocarbon đơn vòng bão hòa có ba đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "(C_{x-y})xycloalkyl" (mỗi x và y đều là số nguyên), được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl như được định nghĩa trên đây có x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ nhóm (C_{3-6})xycloalkyl có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Được ưu tiên là xyclopropyl, xyclobutyl, và xyclopentyl; đặc biệt là xyclopropyl. Ví dụ về các nhóm (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng amino là xyclopropyl, 1-amino-xyclopropyl. Ví dụ về các nhóm (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này được thế một lần bằng –COOH là 1-carboxy-xyclopropyl, 1-carboxy-xyclopentyl.

Thuật ngữ "-(C_{x-y})xycloalkylen-", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, được dùng để chỉ nhóm xycloalkyl liên kết hóa trị hai như được định nghĩa trên đây có x đến y nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, điểm liên kết của nhóm xycloalkyl liên kết hóa trị hai bất kỳ này là trong cách sắp xếp 1,1-diyl, hoặc 1,2-diyl. Ví dụ là xyclopropan-1,1-diyl, xyclopropan-1,2-diyl, và xyclopentan-1,1-diyl; được ưu tiên là xyclopropan-1,1-diyl.

Ví dụ về (C_{3-6})xycloalkyl-oxy là xyclobutyl-oxy, và xyclopentyl-oxy.

Các nhóm amino alkyl hóa -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ như được sử dụng trong các nhóm -X^1-CO-R^{O1}, trong đó R^{O1} là -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$; hoặc

trong đó R^{O1} là -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ là các nhóm sao cho hai nhóm (C_{1-4})alkyl tương ứng được lựa chọn một cách độc lập. Ví dụ ưu tiên về nhóm amino -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ này là -N$(CH_3)_2$.

Thuật ngữ "dị vòng", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, và nếu không được định nghĩa rõ ràng theo cách rộng hơn hoặc hẹp hơn, được dùng để chỉ vòng hydrocarbon bão hòa một vòng có một hoặc hai (đặc biệt là một) nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, và oxy (đặc biệt là một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ, một nguyên tử nitơ và một nguyên tử oxy, hoặc một nguyên tử nitơ và một nguyên tử lưu huỳnh). Thuật ngữ "(C_{x-y})dị vòng" được dùng để chỉ dị vòng có chứa x đến y nguyên tử tạo vòng. Các dị vòng là không được thế hoặc được thế như được xác định rõ.

Thuật ngữ "heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh" được dùng để chỉ vòng thơm có 5 hoặc 6 cạnh mà được ngưng tụ với vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh (đặc biệt là (C_{5-6})dị vòng như được định nghĩa trên đây), trong đó hệ vòng ngưng tụ này gồm tổng cộng một đến tối đa là bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh này được liên kết với phần còn lại của phân tử ở gốc vòng thơm. Phân nhóm được ưu tiên của "heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh" này là các nhóm phenyl mà được ngưng tụ với (C_{5-6})dị vòng như được định nghĩa trên đây. Ví dụ là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, và 2,3-dihydro-isoindolyl; và, ngoài các nhóm được liệt kê trên đây: 2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl. Các nhóm trên là không được thế, được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl, và -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl); đặc biệt là các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl, trong đó các nhóm thế này tốt hơn là được liên kết với vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ. Các nhóm thế oxo tốt hơn là được liên kết với nguyên tử cacbon trên vòng ở vị trí alpha so với nguyên tử nitơ trên vòng. Ví dụ được ưu tiên về

các nhóm heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh này là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl; cũng như các nhóm heteroxyclyl được thế oxo: 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2-oxo-1,3-dihydro-indolyl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazolyl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazinyl; trong đó các nhóm trên tùy ý (còn) mang một nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-6})alkyl, và -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl). Ví dụ cụ thể là 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl; và, ngoài những nhóm được liệt kê trên đây: 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 1-(carboxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl; được ưu tiên là 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, và 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl; và đặc biệt là 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, và 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl.

Để tránh nhầm lẫn, các nhóm nhất định có các dạng tautome mà được xem như là chủ yếu là không thơm, như, ví dụ, các nhóm 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, được định nghĩa ở đây là các nhóm heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh, mặc dù dạng tautome tương ứng của chúng (2-hydroxy-1H-benzo[d]imidazolyl) cũng có thể được xem như là nhóm heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh.

Thuật ngữ "aryl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, có nghĩa là phenyl hoặc naphtyl, đặc biệt là phenyl. Các nhóm aryl nêu trên là không được thế hoặc được thế nếu được định nghĩa rõ.

Ví dụ về nhóm thế Ar^1 mà thể hiện là phenyl đặc biệt là các nhóm mà ít nhất là được thế một lần ở vị trí para so với điểm liên kết với phần còn lại của phân tử. Ngoài ra, nhóm Ar^1 mà thể hiện là phenyl này có thể còn mang một hoặc hai nhóm thế, đặc biệt là ở một hoặc cả hai vị trí meta so với điểm liên kết với phần còn lại của phân tử. Các nhóm thế tương ứng của các nhóm phenyl này là như đã được định nghĩa rõ.

Thuật ngữ "heteroaryl", khi được sử dụng một mình hoặc trong kết hợp, có nghĩa là vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 5 đến 10 cạnh chứa một đến tối đa bốn nguyên tử khác loại, mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ oxy, nitơ và lưu huỳnh. Ví dụ về các nhóm heteroaryl này là các nhóm heteroaryl 5 cạnh như furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl; các nhóm heteroaryl 6 cạnh như pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl; và các nhóm heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh như indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiophenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzotriazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, thienopyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, cinnolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrolopyrazinyl, imidazopyridinyl, imidazopyridazinyl, và imidazothiazolyl. Các nhóm heteroaryl nêu trên là không được thế hoặc được thế như đã được định nghĩa rõ.

Đối với trường hợp nhóm thế Ar^1 là "heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh", thuật ngữ này có nghĩa là các nhóm 5 hoặc 6 cạnh nêu trên, đặc biệt là như, pyridinyl, pyrimidinyl,

pyrolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiazolyl hoặc thiophenyl. Đáng chú ý là, thuật ngữ này chỉ nhóm 5 cạnh đặc biệt là như thiazolyl hoặc thiophenyl; cụ thể là thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl. Được ưu tiên là thiophenyl, đặc biệt là thiophen-2-yl; hoặc thiazolyl, đặc biệt là thiazol-2-yl. Các nhóm nêu trên là không được thế hoặc được thế như đã được định nghĩa rõ.

Đối với trường hợp nhóm thế Ar^1 thể hiện là "heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh", thuật ngữ này có nghĩa là các nhóm heteroaryl có 8 đến 10 cạnh nêu trên. Đáng chú ý là, thuật ngữ này chỉ các nhóm heteroaryl 9 hoặc 10 cạnh, đặc biệt là như indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, và, ngoài những nhóm được liệt kê trên đây: pyrolopyridinyl, và imidazopyridinyl. Các nhóm nêu trên là không được thế hoặc được thế như đã được định nghĩa rõ. Ví dụ cụ thể là 1H-indazol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 2-carboxy-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 7-carboxy-1-metyl-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-6-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, và quinolin-6-yl. Ngoài các nhóm được liệt kê trên đây, ví dụ cụ thể thêm nữa là 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 3-metoxy-1H-indazol-6-yl, 6-metoxy-1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl. Các ví dụ được ưu tiên là 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, và 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl.

Đối với nhóm thế "$-(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1, và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh", heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh mày là như được định nghĩa trên đây; đáng chú ý là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa nitơ đặc biệt là như oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl. Các

nhóm nêu trên là không được thế hoặc được thế như đã được định nghĩa rõ. Nhóm -$(CH_2)_p$- tốt hơn là không có mặt, tức là p là bằng 0 và nhóm HET được liên kết trực tiếp vào phần còn lại của phân tử. Các ví dụ cụ thể về -$(CH_2)_p$-HET là các nhóm -$(CH_2)_0$-HET: 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, và 6-metoxy-pyridazin-3-yl; cũng như nhóm -$(CH_2)_1$-HET: pyrazol-1-yl-metyl. Ngoài các nhóm được liệt kê trên đây, ví dụ cụ thể thêm nữa là các nhóm -$(CH_2)_0$-HET: 3H-imidazol-4-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oxazol-2-yl, cũng như pyridin-2-yl. Để tránh nhầm lẫn, các nhóm nhất định có các dạng tautome mà chủ yếu là thơm, ví dụ như các nhóm 3-hydroxy-isoxazolyl, được định nghĩa ở đây là các nhóm heteroaryl, mặc dù dạng tautome tương ứng của chúng 3-oxo-2,3-dihydro-2H-isoxazolyl cũng có thể được xem như là nhóm không thơm.

Thuật ngữ "xyano" được dùng để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ "oxo" được dùng để chỉ nhóm =O mà tốt hơn là được liên kết với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử lưu huỳnh trên chuỗi hoặc trên vòng, ví dụ như trong nhóm carbonyl -(CO)-, hoặc nhóm sulfonyl -(SO_2)-.

Ví dụ về các nhóm "-$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ " như được sử dụng cho các nhóm thế của Ar^1 mà là phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh là amino, metylamino, etylamino, propylamino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, và morpholin-4-yl. Các ví dụ khác là -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, azetidin-1-yl, và piperidin-1-yl. Ví dụ được ưu tiên về các nhóm thế "-$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là các nhóm trong đó ít nhất một trong số R^{N1} và R^{N2} là hydro, như amino, metylamino, etylamino, propylamino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, và (2,2,2-triflo-etyl)-amino. Ví dụ được ưu tiên về các nhóm thế "-$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ trong đó R^{N1} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, –CO-(C_{1-3})alkylen-OH, hoặc –CO-O-(C_{1-3})alkyl" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là các nhóm trong đó R^{N1} là hydro, metyl, hoặc etyl; và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-CH_3, –CO-C_2H_5, –CO-C_2H_4-OH, hoặc –CO-O-CH_3. Ví dụ về các vòng -$NR^{N1}R^{N2}$ trong các nhóm thế "-$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là pyrolidin-1-yl, morpholin-4-yl, isothiazolidin-2-yl, azetidin-1-yl, và piperidin-1-yl; trong đó các nhóm này là không được thế hoặc được thế như đã được định nghĩa rõ. Các ví dụ cụ thể về các nhóm -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là

pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, và morpholin-4-yl; cũng như azetidin-1-yl, và piperidin-1-yl.

Ví dụ về nhóm "-NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ " như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là ureido (–NH-CO-NH_2) và 3-etylureido (–NH-CO-NH-C_2H_5).

Ví dụ về nhóm "-CO-$NR^{N3}R^{N4}$" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 tốt hơn là các nhóm trong đó ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro (hoặc ít được ưu tiên hơn là metyl). Các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-N(CH_3)$_2$, –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –CO-NH-C_2H_4-OH, –CO-NH-O-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-OCH_3, –CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)$_2$, và –CO-NH-O-benzyl. Các ví dụ khác là –CO-NH-isopropyl và –CO-NH-OH, cũng như –CO-N(CH_3)$_2$.

Ví dụ về nhóm "-X^1-CO-R^{O1}" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 đặc biệt là các nhóm dưới đây:

a) X^1 là liên kết trực tiếp; và R^{O1} là -OH; (tức là -X^1-CO-R^{O1} là -COOH); hoặc

b) X^1 là liên kết trực tiếp; và R^{O1} là -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy, hoặc metoxy); (tức là -X^1-CO-R^{O1} là -CO-(C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là etoxycarbonyl, metoxycarbonyl)); hoặc

c) X^1 là liên kết trực tiếp; và R^{O1} là -NH-SO_2-R^{S3}; trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl; (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{1-3})floalkyl; phenyl; hoặc -NH_2; (tức là -X^1-CO-R^{O1} là -CO-NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là các nhóm nêu trên; đáng chú ý là metyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl, triflometyl, phenyl, amino; đặc biệt là -X^1-CO-R^{O1} là -CO-NH-SO_2-CH_3, -CO-NH-SO_2-C(CH_3)$_2$, -CO-NH-SO_2-xyclopropyl, -CO-NH-SO_2-phenyl, -CO-NH-SO_2-etyl, hoặc -CO-NH-SO_2-NH_2); hoặc

d) X^1 là (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là -CH_2-, -CH_2-CH_2-), -O-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -O-CH_2-*, -O-CH(CH_3)-*, -O-CH_2-CH_2-*), -NH-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -NH-CH_2-*, -NH-CH(CH_3)-*), -S-CH_2-*, -CF_2-, –CH=CH-, hoặc –C≡C- [theo phương án phụ X^1 là đặc biệt là -O-CH_2-*, -NH-CH_2-*, -S-CH_2-*, hoặc (C_{1-3})alkylen]; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết

mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và R^{O1} là -OH (tức là -X^1-CO-R^{O1} là -X^1-COOH trong đó X^1 là các nhóm nêu trên; đặc biệt là -X^1-CO-R^{O1} là -O-CH_2-COOH hoặc -NH-CH_2-COOH; cũng như -CH_2-COOH, -CH_2-CH_2-COOH, -CF_2-COOH, -CH=CH-COOH, –C≡C-COOH, -O-CH_2-CH_2-COOH, -O-CH(CH_3)-COOH, hoặc -NH-CH(CH_3)-COOH); hoặc

e) -X^1 là -NH-CO-* hoặc -CO-; trong đó dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và R^{O1} là -OH (tức là -X^1-CO-R^{O1} là -X^1-COOH trong đó X^1 là các nhóm nêu trên; đặc biệt là -X^1-CO-R^{O1} là -NH-CO-COOH, -CO-COOH); hoặc

f) X^1 là (C_{3-5})xycloalkylen; và R^{O1} là -OH; (tức là -X^1-CO-R^{O1} là (C_{3-6})xycloalkyl mà được thế một lần với COOH; đặc biệt là -X^1-CO-R^{O1} là 1-carboxy-xyclopropan-1-yl hoặc 1-carboxy-xyclopentan-1-yl); hoặc

g) X^1 là liên kết trực tiếp; và R^{O1} là -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$; đặc biệt là -X^1-CO-R^{O1} là -CO-O-CH_2-COOH; hoặc

trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm a), b), c), d), e), f), và g) tạo thành phương án phụ cụ thể.

Các hợp chất có công thức (I) chứa nhóm "-X^1-CO-R^{O1}" trong đó X^1 là –CH=CH- có thể ở dạng cấu hình E hoặc Z. Tốt hơn là, các nhóm này là ở dạng cấu hình E.

Nếu nhóm Ar^1 được thế bằng nhóm thế chứa nhóm axit carboxylic -COOH (như trong các nhóm thế -(C_{0-3})alkylen-COOR^{O2} trong đó R^{O2} là hydro; -(C_{0-3})alkylen-COOR^{O3} trong đó R^{O3} là hydro; hoặc trong các nhóm thế -X^1-CO-R^{O1} trong đó R^{O1} là –OH, đặc biệt là trong các nhóm -X^1-CO-R^{O1} a), d), e) và f) trên đây) thì nhóm axit carboxylic này có thể được thể hiện dưới dạng nhóm tiền dược chất. Các nhóm tiền dược chất này được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Trong các trường hợp nhất định, các hợp chất chứa các nhóm tiền dược chất axit carboxylic này có thể thể hiện hoạt tính sinh học đối với thụ thể EP2 và/hoặc EP4, trong khi đó, trong các trường hợp khác, các hợp chất chứa các nhóm axit carboxylic này cần sự phân cắt (ví dụ, bằng enzym) tiền dược chất để thể hiện hoạt tính sinh học đối với thụ thể EP2 và/hoặc EP4. Các tiền dược chất của nhóm chức axit carboxylic đã được biết rõ trong lĩnh vực này (xem, ví dụ J.

Rautio (Ed.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, Volume 47, Wiley 2010,ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H.,Tilley, J. (Eds.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

Các ví dụ cụ thể về các tiền dược chất, ví dụ thích hợp cho các nhóm $-X^1-COOH$ là:

- các nhóm este $-X^1-CO-O-P^1$ trong đó P^1 là, ví dụ, (C_{1-4})alkyl; (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{1-3})floalkyl; hydroxy-(C_{2-4})alkyl; hoặc (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl (đặc biệt là P^1 là (C_{1-4})alkyl, cụ thể là metyl hoặc etyl);
- các nhóm $-X^1-CO-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{1-3})floalkyl, phenyl, $-NH_2$; (đặc biệt là R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, hoặc phenyl; cụ thể là metyl);
- các nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ trong đó R^{O1} là $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc $-N[(C_{1-4})alkyl]_2$ (đặc biệt là $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$);
- các nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ trong đó R^{O1} là $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là $-CO-O-CH_2-O-CO-O$-etyl, $-CO-O-CH_2-O-CO$-propyl);
- các nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ trong đó R^{O1} là $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]_2$ (đặc biệt là $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$); và
- các nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ trong đó R^{O1} là 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-.

Ví dụ về các nhóm "hydroxy-(C_{1-4})alkyl" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là hydroxymetyl và 1-hydroxy-etyl.

Ví dụ về các nhóm "dihydroxy-(C_{2-4})alkyl" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là 1,2-dihydroxyetyl.

Ví dụ về các nhóm "hydroxy-(C_{2-4})alkoxy" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là 2-hydroxy-etoxy.

Ví dụ về các nhóm "(C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là 2-metoxy-etoxy.

Ví dụ về nhóm "-SO_2-R^{S1} " như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3.

Ví dụ về nhóm "S-R^{S2} " như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là metylsulfanyl, etylsulfanyl, n-propylsulfanyl, isopropylsulfanyl, isobutylsulfanyl), xyclobutylsulfanyl, và (2-flo-vinyl)-sulfanyl.

Ví dụ về nhóm "(C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl" là 2-metoxyetyl.

Ví dụ về nhóm "hydroxy-(C_{2-4})alkoxy" là 2-hydroxy-etoxy.

Ví dụ về nhóm "hydroxy-(C_{2-4})alkyl" là 2-hydroxy-etyl.

Ví dụ về nhóm "-CO-(C_{1-4})alkoxy" như được sử dụng cho các nhóm thế của nhóm Ar^1 là etoxycarbonyl. Các nhóm này có thể là hữu dụng để làm các tiền dược chất của nhóm thế –COOH tương ứng.

Nếu từ "nằm giữa" được sử dụng để mô tả khoảng số liệu thì cần hiểu rằng các điểm đầu mút của khoảng được nêu là rõ ràng được chứa trong khoảng này. Ví dụ: nếu khoảng nhiệt độ được mô tả là nằm giữa 40°C và 80°C, thì điều này có nghĩa là các điểm đầu mút 40°C và 80°C được chứa trong khoảng này; hoặc nếu tham biến được định nghĩa là số nguyên nằm giữa 1 và 4, thì điều này có nghĩa là tham biến là số nguyên 1, 2, 3, hoặc 4.

Trừ khi được sử dụng liên quan đến nhiệt độ, thuật ngữ "khoảng" được đặt trước giá trị bằng số "X" được dùng để chỉ việc áp dụng theo sáng chế đối với khoảng kéo dìa từ X trừ đi 10% của X đến X cộng với 10% của X, và tốt hơn là đối với khoảng kéo dài từ X trừ đi 5% của X đến X cộng với 5% của X. Trong trường hợp cụ thể về nhiệt độ, thuật ngữ "khoảng" được đặt trước nhiệt độ "Y" chỉ việc áp dụng theo sáng chế đối với khoảng kéo dài từ nhiệt độ Y trừ đi 10°C đến Y cộng với 10°C, và tốt hơn là đối với

khoảng kéo dài từ Y trừ đi 5°C đến Y cộng với 5°C. Ngoài ra, thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" được sử dụng ở đây để chỉ nhiệt độ khoảng 25°C.

Các phương án khác của sáng chế được thể hiện sau đây:

2) Phương án thứ hai đề cập đến các hợp chất theo phương án 1), trong đó R^3 là hydro.

3) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án 1), trong đó R^3 là metyl hoặc triflometyl.

4) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 3), trong đó R^{4a} và R^{4b} đều là hydro.

5) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 4), trong đó R^{5a} và R^{5b} đều là hydro. Các hợp chất cụ thể có công thức (I) là các hợp chất trong đó R^{4a} và R^{4b} đều là hydro; và R^{5a} và R^{5b} đều là hydro.

6) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đáng chú ý là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiophenyl hoặc thiazolyl); trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần hoặc ba lần;

  trong đó một trong số các nhóm thế này được chọn từ:

  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy (đặc biệt là 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng amino (đặc biệt là 1-amino-xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng –COOH (đặc biệt là 1-carboxy-xyclopropyl, 1-carboxy-xyclopentyl); hydroxy;
  - $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, $-O-CH_2-*$, $-NH-CH_2-*$, $-S-CH_2-*$, hoặc (C_{1-3})alkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và

- R^{O1} là -OH, -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy), hoặc -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;

  [trong đó theo phương án phụ, nhóm -X^1-CO-R^{O1} này đặc biệt là -COOH, -CO-(C_{1-4})alkoxy, -O-CH_2-COOH, -NH-CH_2-COOH, -CO-NH-SO_2-(C_{1-4})alkyl, -CO-NH-SO_2-(C_{3-6})xycloalkyl, hoặc -CO-NH-SO_2-phenyl; cụ thể, nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, hoặc -CO-NH-SO_2-phenyl];

- -CO-CH_2-CN;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl);
- -(CH_2)$_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 1); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm -(CH_2)$_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, hoặc morpholin-4-yl);
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, hoặc benzyloxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-

NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –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-benzyl);

- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl; (đặc biệt là nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5)
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl; (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3)
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, hoặc
- -$(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này là không được thế, hoặc được thế một lần hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino);

và một hoặc hai nhóm còn lại trong số các nhóm thế này (nếu có mặt) là/độc lập được chọn từ:

- (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
- (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy);
- (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
- (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
- halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
- (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
- (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
- hydroxy;

- nitro;
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl), hoặc $-SO_2-(C_{1-4})$alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng (đặc biệt là nhóm $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, $-NH-SO_2$-metyl, $-NH-SO_2$-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl);
- $-S-R^{S2}$ trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl; hoặc
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen (đặc biệt là 4-flophenoxy);

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh (đặc biệt là indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl; hoặc pyrolopyridinyl, hoặc imidazopyridinyl); trong đó heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế này độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl); halogen; hoặc –COOH;
- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (đặc biệt là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydro-isoindolyl; hoặc 2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, hoặc 2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-

isoquinolin-6-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl); trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này được liên kết với phần còn lại của phân tử ở gốc vòng thơm; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo và (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl).

7) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đáng chú ý là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là thiophenyl hoặc thiazolyl); trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần, hoặc ba lần;

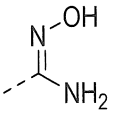
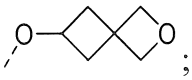
  trong đó một trong các nhóm thế này được chọn từ:

  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng hydroxy (đặc biệt là 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng amino (đặc biệt là 1-amino-xyclopropyl);
  - (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy (đặc biệt là 3-flo-oxetan-3-yl, 3-hydroxy-oxetan-3-yl, 3-metoxy-oxetan-3-yl);
  - hydroxy;
  - -$B(OH)_2$;
  - 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
  - -X^1-CO-R^{O1}, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là -CH_2-, -CH_2-CH_2-), -O-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -O-CH_2-*, -O-$CH(CH_3)$-*, -O-CH_2-CH_2-*), -NH-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -NH-CH_2-*, -NH-$CH(CH_3)$-*), -S-CH_2-*, -CF_2-, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-}

$_5$)xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và

- R^{O1} là
  - -OH;
  - -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
  - -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;
  - -O-phenyl;
  - -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;
  - -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
  - -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ (đặc biệt là -O-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$);
  - (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

[trong đó cụ thể là, nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, -CO-NH-SO_2-phenyl, -CO-O-CH_3, -CO-NH-SO_2-etyl, -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-etyl, -CO-O-CH_2-O-CO-propyl, (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyl-O-CO-, -CH_2-COOH, -CH_2-CO-O-etyl, -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-phenyl, 1-carboxy-xyclopropan-1-yl, 1-carboxy-xyclopentan-1-yl];

- -CO-CH_2-CN;
- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;
-  ;
- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl, 1-hydroxy-etyl);
- dihydroxy-(C_{2-4})alkyl (đặc biệt là 1,2-dihydroxyetyl);
- hydroxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-hydroxy-etoxy);
- (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-metoxy-etoxy);
- -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N1} và R^{N2} là hydro);
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, –CO-(C_{1-3})alkylen-OH, hoặc –CO-O-(C_{1-3})alkyl;
  - hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5, hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;

  (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl,

xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc -CH_2-NH-SO_2-CH_3; hoặc –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; hoặc pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, morpholin-4-yl, azetidin-1-yl, hoặc piperidin-1-yl);

- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –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-benzyl, hoặc –CO-N(CH_3)$_2$, –CO-NH-isopropyl, hoặc –CO-NH-OH);
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl; (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5)
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl; (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3)
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl của nó), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl của nó);
- benzooxazol-2-yl; hoặc
- -(CH_2)$_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino); (đặc biệt

là nhóm -$(CH_2)_p$-HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyridazin-3-yl, pyrazol-1-yl-metyl, 1H-imidazol-4-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oxazol-2-yl, hoặc pyridin-2-yl);

và một hoặc hai nhóm còn lại trong số các nhóm thế này (nếu có) là/độc lập được chọn từ:

- (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
- (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy);
- (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);

- (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
- halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
- (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
- (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
- hydroxy;
- nitro;
- -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl), hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl);
- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl; hoặc
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen (đặc biệt là 4-flophenoxy);

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh (đặc biệt là indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, pyrolopyridinyl, hoặc imidazopyridinyl); trong đó heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl); halogen; và -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (đặc biệt là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này là 1H-indazol-6-yl,

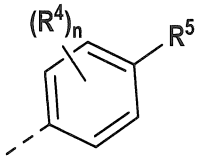
1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 2-carboxy-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 7-carboxy-1-metyl-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-6-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, quinolin-6-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 3-metoxy-1H-indazol-6-yl, 6-metoxy-1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl; tốt hơn là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này là 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl);

- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh (đặc biệt là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydro-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazinyl); trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này được liên kết với phần còn lại của phân tử ở gốc vòng thơm; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl), và $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl; (đặc biệt là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh này là 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-

dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 1-(carboxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, hoặc 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl; tốt hơn là nhóm (Ar-III) này là 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl).

8) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó Ar^1 là

- nhóm phenyl có cấu trúc (Ar-I):



(Ar-I)

trong đó

- R^5 là;
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy (đặc biệt là 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng amino (đặc biệt là 1-amino-xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng –COOH (đặc biệt là 1-carboxy-xyclopropyl, 1-carboxy-xyclopentyl);

- hydroxy;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
  - X^1 là liên kết trực tiếp, $-O-CH_2-*$, $-NH-CH_2-*$, $-S-CH_2-*$, hoặc (C_{1-3})alkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
  - R^{O1} là -OH, $-O-(C_{1-4})$alkyl (đặc biệt là etoxy), hoặc $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc $-NH_2$;

  [trong đó theo phương án phụ nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ này đặc biệt là -COOH, $-CO-(C_{1-4})$alkoxy, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-(C_{1-4})$alkyl, $-CO-NH-SO_2-(C_{3-6})$xycloalkyl, hoặc $-CO-NH-SO_2$-phenyl; đặc biệt là, nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ này là -COOH, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$-xyclopropyl, hoặc $-CO-NH-SO_2$-phenyl];
- $-CO-CH_2-CN$;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl);
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 1); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, hoặc morpholin-4-yl);

- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, hoặc benzyloxy; (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –CO-NH-C_2H_4-OH, –CO-NH-O-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-OCH_3, –CO-NH-C_2H_4-$N(CH_3)_2$, –CO-NH-O-benzyl)
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, hoặc
- -$(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl này có 5 hoặc 6 cạnh không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino); (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_p$-HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-

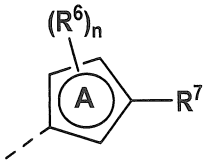
5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyridazin-3-yl, hoặc pyrazol-1-yl-metyl);

- và $(R^4)_n$ là một hoặc hai nhóm thế tùy ý (tức là n là số nguyên 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ:
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
  - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
  - halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
  - (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
  - hydroxy;
  - nitro;
  - $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl), hoặc $-SO_2-(C_{1-4})$alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế

hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl);

- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl; hoặc
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen (đặc biệt là 4-flophenoxy);

- hoặc Ar^1 là nhóm heteroaryl 5 cạnh có cấu trúc (Ar-II):



(Ar-II)

trong đó trong (Ar-II), vòng A là vòng heteroaryl 5 cạnh (trong đó cần hiểu rõ rằng trong (Ar-II), nhóm thế R^7 được liên kết ở vị trí *meta* so với điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử) (đáng chú ý là vòng thiophenyl hoặc thiazolyl; đặc biệt là thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5, hoặc thiazol-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5);

trong đó

- R^7 là
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng amino (đặc biệt là 1-amino-xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý được thế một lần bằng –COOH (đặc biệt là 1-carboxy-xyclopropyl, 1-carboxy-xyclopentyl);
  - hydroxy;
  - -X^1-CO-R^{O1}, trong đó

- X^1 là liên kết trực tiếp, -O-CH_2-*, -NH-CH_2-*, -S-CH_2-*, hoặc (C_{1-3})alkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và
- R^{O1} là -OH, -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy), hoặc -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng; (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;

[trong đó theo phương án phụ nhóm -X^1-CO-R^{O1} này đặc biệt là -COOH, -CO-(C_{1-4})alkoxy, -O-CH_2-COOH, -NH-CH_2-COOH, -CO-NH-SO_2-(C_{1-4})alkyl, -CO-NH-SO_2-(C_{3-6})xycloalkyl, hoặc -CO-NH-SO_2-phenyl; cụ thể là, nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, hoặc -CO-NH-SO_2-phenyl];

- -CO-CH_2-CN;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl);
- -(CH_2)$_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 1); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm -(CH_2)$_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, hoặc morpholin-4-yl);
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hoặc hydroxy-(C_{2-4})alkoxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là

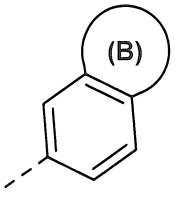
hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –CO-NH-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-OCH_3, –CO-NH-O-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)$_2$);

- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl; hoặc
- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đáng chú ý là heteroaryl có 5 cạnh, đặc biệt là 1H-tetrazol-5-yl), trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino);

- và $(R^6)_n$ là một nhóm thế tùy ý (tức là n là số nguyên 0, hoặc 1) độc lập được chọn từ:
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
  - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
  - halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
  - (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);

- hydroxy;
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl), hoặc $-SO_2-(C_{1-4})$alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, $-NH-SO_2$-metyl, $-NH-SO_2$-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl); và
- $-S-R^{S2}$ trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh (đặc biệt là indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl; hoặc pyrolopyridinyl, hoặc imidazopyridinyl); trong đó heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl); hoặc –COOH (đặc biệt nhóm này là 1H-indazol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 2-carboxy-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 7-carboxy-1-metyl-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-6-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, quinolin-6-yl);
- hoặc Ar^1 là nhóm có cấu trúc (Ar-III):

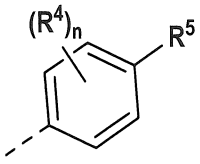


(Ar-III)

trong đó vòng (B) là vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với nhóm phenyl, trong đó vòng (B) chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ và oxy (đáng chú ý là nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydro-isoindolyl; hoặc 2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, hoặc 2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl); trong đó vòng (B) này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo và (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl) (đặc biệt nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, hoặc 2-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl).

9) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó Ar^1 là

- nhóm phenyl có cấu trúc (Ar-I):



(Ar-I)

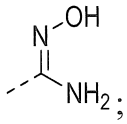
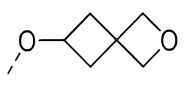
trong đó

- R^5 là;

- (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy);
- (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy (đặc biệt là 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl);
- (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng amino (đặc biệt là 1-amino-xyclopropyl);
- (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy (đặc biệt là 3-flo-oxetan-3-yl, 3-hydroxy-oxetan-3-yl, 3-metoxy-oxetan-3-yl);
- hydroxy;
- $-B(OH)_2$;
- 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
  - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-O-CH_2-$*, $-O-CH(CH_3)-$*, $-O-CH_2-CH_2-$*), $-NH-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-NH-CH_2-$*, $-NH-CH(CH_3)-$*), $-S-CH_2-$*, $-CF_2-$, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
  - R^{O1} là
    - -OH;
    - $-O-(C_{1-4})$alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
    - $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc $-NH_2$;
    - -O-phenyl;

- -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;
- -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
- -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ (đặc biệt là -O-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$);
- (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

[trong đó cụ thể là nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, -CO-NH-SO_2-phenyl, -CO-O-CH_3, -CO-NH-SO_2-etyl, -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-etyl, -CO-O-CH_2-O-CO-propyl, (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyl-O-CO-, -CH_2-COOH, -CH_2-CO-O-etyl, -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-phenyl, 1-carboxy-xyclopropan-1-yl, 1-carboxy-xyclopentan-1-yl];

- -CO-CH_2-CN;
- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;
-  ;
- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl, 1-hydroxy-etyl);
- dihydroxy-(C_{2-4})alkyl (đặc biệt là 1,2-dihydroxyetyl);
- hydroxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-hydroxy-etoxy);

- (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-metoxy-etoxy);
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc $-SO_2-(C_{1-4})$alkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N1} và R^{N2} là hydro);
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, $–CO-(C_{1-3})$alkyl, $–CO-(C_{1-3})$alkylen-OH, hoặc $–CO-O-(C_{1-3})$alkyl;
  - hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5, hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;

  (đặc biệt là nhóm $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, amino-metyl, metylamino-metyl, isobutylamino-metyl, xyclopropylamino-metyl, xyclobutylamino-metyl, (2-metoxyetyl)amino-metyl, $-NH-SO_2$-metyl, $-NH-SO_2$-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc $-CH_2-NH-SO_2-CH_3$; hoặc –NH-CO-H, $–N(C_2H_5)$-CO-H, –NH-CO-C_2H_5, $-NH-CO-CH_2-CH_2-OH$, $–NH-CO-O-CH_3$, $–N(CH_3)-CO-O-CH_3$; hoặc pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, morpholin-4-yl, azetidin-1-yl, hoặc piperidin-1-yl);
- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ này là $–CO-NH_2$, $–CO-NH(CH_3)$, $–CO-NH(C_2H_5)$, –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, $–CO-NH-C_2H_4-OH$, $–CO-NH-C_2H_4-OCH_3$, $–CO-NH-O-C_2H_4-OH$, $–CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)_2$, –CO-NH-O-benzyl, hoặc $–CO-N(CH_3)_2$, –CO-NH-isopropyl, hoặc –CO-NH-OH);

- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl của nó), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl của nó);
- benzooxazol-2-yl; hoặc
- -$(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đặc biệt là oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl), trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, metylamino, dimetylamino); (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_p$-HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-

isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyridazin-3-yl, pyrazol-1-yl-metyl, 1H-imidazol-4-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oxazol-2-yl, hoặc pyridin-2-yl);

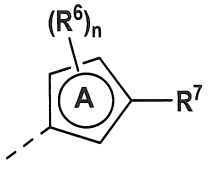
- và $(R^4)_n$ là một hoặc hai nhóm thế tùy ý (tức là n là số nguyên 0, 1, hoặc 2) độc lập được chọn từ:
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
  - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
  - halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
  - (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
  - hydroxy;
  - nitro;
  - $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl), hoặc $-SO_2-(C_{1-4})$alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành

vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl);

- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl; hoặc
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen (đặc biệt là 4-flophenoxy);

[trong đó đặc biệt nếu $(R^4)_n$ là không có mặt, hoặc $(R^4)_n$ là một hoặc hai nhóm thế, trong đó một trong số các nhóm thế này là như được định nghĩa ở trên, và nhóm còn lại, nếu có mặt, là flo hoặc clo];

- hoặc R^5 là hydro, và $(R^4)_n$ là một hoặc hai nhóm thế (tức là n là số nguyên 1 hoặc 2), trong đó
  - một trong số các nhóm thế này được chọn từ 1H-pyrazol-1-yl, và -X^1-COOH, trong đó X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là -CH_2-, -CH_2-CH_2-), hoặc -O-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -O-CH_2-*, -O-CH_2-CH_2-*), trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -COOH [trong đó cụ thể là nhóm -X^1-COOH này là -COOH, -CH_2-COOH, -CH_2-CH_2-COOH, -O-CH_2-CH_2-COOH];
  - và nhóm còn lại trong số các nhóm thế này, nếu có mặt, được chọn từ (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy); và -S-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là -S-metyl, -S-etyl, -S-n-propyl);
- hoặc Ar^1 là nhóm heteroaryl 5 cạnh có cấu trúc (Ar-II):



(Ar-II)

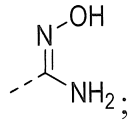
trong đó trong (Ar-II), vòng A là vòng heteroaryl 5 cạnh (trong đó cần hiểu rõ rằng trong (Ar-II), nhóm thế R^7 được gắn kết ở vị trí meta so với điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử) (đáng chú ý là vòng thiophenyl hoặc thiazolyl; đặc biệt là thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5, hoặc thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 4; hoặc thiazol-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5);

trong đó

- R^7 là
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy (đặc biệt là 2,2,2-triflo-1-hydroxy-etyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng amino (đặc biệt là 1-amino-xyclopropyl);
  - (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy (đặc biệt là 3-flo-oxetan-3-yl, 3-hydroxy-oxetan-3-yl, 3-metoxy-oxetan-3-yl);
  - hydroxy;
  - 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
  - $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-O-CH_2-$*, $-O-CH(CH_3)-$*, $-O-CH_2-CH_2-$*), $-NH-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-NH-CH_2-$*, $-NH-CH(CH_3)-$*), $-S-CH_2-$*, $-CF_2-$, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
    - R^{O1} là
      - -OH;

- -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
- -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;
- -O-phenyl;
- -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;
- -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
- -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ (đặc biệt là -O-CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$);
- (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

[trong đó cụ thể là, nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, -CO-NH-SO_2-phenyl, -CO-O-CH_3, -CO-NH-SO_2-etyl, -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-etyl, -CO-O-CH_2-O-CO-propyl, (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyl-O-CO-, -CH_2-COOH, -CH_2-CO-O-etyl, -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-phenyl, 1-carboxy-xyclopropan-1-yl, 1-carboxy-xyclopentan-1-yl];

- -CO-CH_2-CN;
- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;

- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl, 1-hydroxy-etyl);
- dihydroxy-(C_{2-4})alkyl (đặc biệt là 1,2-dihydroxyetyl);
- hydroxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-hydroxy-etoxy);
- (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy (đặc biệt là 2-metoxy-etoxy);
- $-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc $-SO_2$-(C_{1-4})alkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N1} và R^{N2} là hydro);
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, –CO-(C_{1-3})alkylen-OH, hoặc –CO-O-(C_{1-3})alkyl;
  - hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5, hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;

  (đặc biệt nhóm $-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc -CH_2-NH-SO_2-metyl; hoặc –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; hoặc pyrolidin-1-yl, 2-oxo-pyrolidin-1-yl, 1,1-dioxo-isothiazolidin-2-yl, morpholin-4-yl, azetidin-1-yl, hoặc piperidin-1-yl);
- $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm $-CO-NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-

metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –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-benzyl, hoặc –CO-$N(CH_3)_2$, –CO-NH-isopropyl, hoặc –CO-NH-OH);

- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl của nó), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl của nó);
- HET, trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đặc biệt là oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl, đáng chú ý là tetrazolyl, hoặc isoxazolyl), trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino); (đặc biệt là nhóm HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-

isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyridazin-3-yl, pyrazol-1-yl-metyl, 1H-imidazol-4-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oxazol-2-yl, hoặc pyridin-2-yl; đáng chú ý là HET là 1H-tetrazol-5-yl hoặc 3-hydroxy-isoxazol-5-yl);

- và $(R^6)_n$ là một nhóm thế tùy ý (tức là n là số nguyên 0, hoặc 1) độc lập được chọn từ:
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
  - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
  - halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
  - (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
  - hydroxy;
  - pyridinyl;
  - $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, $(C_{3-}$

$_{6}$)xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl), hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng; (đặc biệt là nhóm -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, -NH-SO_2-metyl, -NH-SO_2-etyl, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl); và

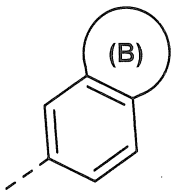
- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl;

[trong đó, nếu có mặt, nhóm thế R^6 này đặc biệt được gắn ở vị trí meta còn lại so với điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử, tức là đặc biệt vòng A là thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5 và R^6 được gắn kết ở vị trí 4, hoặc thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 4 và R^6 được gắn kết ở vị trí 5; hoặc thiazol-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5 và R^6 được gắn kết ở vị trí 4)];

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh (đặc biệt là indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, pyrolopyridinyl, hoặc imidazopyridinyl); trong đó heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh độc lập này không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy); halogen; xyano; hydroxy, hoặc -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (đặc biệt heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh này là 1H-indazol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 2-carboxy-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 7-carboxy-1-metyl-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-6-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl,

quinolin-6-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 3-metoxy-1H-indazol-6-yl, 6-metoxy-1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl; tốt hơn là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh này là 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl);

- hoặc Ar^1 là nhóm có cấu trúc (Ar-III):



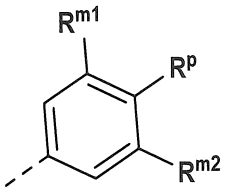
(Ar-III)

trong đó vòng (B) là vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với nhóm phenyl, trong đó vòng (B) chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ và oxy (đáng chú ý là nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydro-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazinyl); trong đó vòng (B) này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl) và $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-

dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 1-(carboxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, hoặc 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl; tốt hơn là nhóm (Ar-III) này là 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl).

10) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó Ar^1 là

- nhóm phenyl có cấu trúc (Ar-IV):



(Ar-IV)

trong đó

- R^p là;
  - hydroxy;
  - -COOH;
  - $-CO-CH_2-CN$;
  - $-CO-(C_{1-4})$alkoxy (đặc biệt là –CO-O-etyl);
  - $-CO-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl; (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc $-NH_2$ (đặc biệt R^{S3} là (C_{1-4})alkyl hoặc xyclopropyl, cụ thể là metyl, isopropyl, hoặc xyclopropyl);

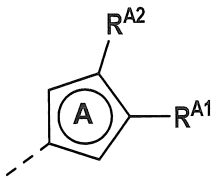
- -X^1-CH_2-COOH, trong đó X^1 là O, hoặc NH (đặc biệt là -O-CH_2-COOH, hoặc -NH-CH_2-COOH);
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl);
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hoặc hydroxy-(C_{2-4})alkoxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –CO-NH-C_2H_4-OH, –CO-NH-O-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-OCH_3, –CO-NH-C_2H_4-N(CH_3)$_2$);
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt nhóm này là -SO_2-CH_3, -SO_2-NH_2, -SO_2-OH, -SO_2-NH-CH_3);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl;
- tetrazolyl (đặc biệt là 1H-tetrazol-5-yl); hoặc
- heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, hoặc pyrazinyl; trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino);

- R^{m1} là
  - hydro;
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);

- (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy);
- (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
- (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
- halogen (đặc biệt là clo, hoặc flo);
- (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
- (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
- hydroxy;
- $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1 (đặc biệt là 0); và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl), hoặc (C_{2-3})floalkyl (đặc biệt là 2,2,2-triflo-etyl); hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng pyrolidinyl (đặc biệt nhóm $-(CH_2)_m-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, hoặc (2,2,2-triflo-etyl)-amino; hoặc pyrolidin-1-yl); hoặc
- $-S-R^{S2}$ trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), hoặc (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl);

- và R^{m2} là
  - hydro; hoặc
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl);
  - (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy); hoặc
  - halogen (đặc biệt là clo, hoặc flo);

- hoặc Ar^1 là nhóm heteroaryl 5 cạnh có cấu trúc (Ar-V):



(Ar-V)

trong đó trong (Ar-V) vòng A là thiophenyl hoặc vòng thiazolyl (đặc biệt là thiophen-2-yl, hoặc thiazol-2-yl);

(trong đó cần hiểu rõ rằng trong (Ar-V) nhóm thế R^{A1} được gắn kết ở vị trí meta so với điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử, đặc biệt là trong trường hợp vòng A là thiophen-2-yl, ở vị trí số 5 của thiophen-2-yl này)

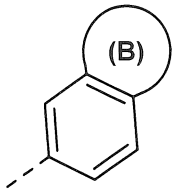
trong đó R^{A1} là

- -COOH;
- tetrazolyl (đặc biệt là 1H-tetrazol-5-yl);
- -CO-(C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là –CO-O-etyl);
- -CO-NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl; (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkyl; (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2 (đặc biệt là R^{S3} là (C_{1-4})alkyl hoặc xyclopropyl, cụ thể là metyl, isopropyl, hoặc xyclopropyl);
- -X^1-CH_2-COOH, trong đó X^1 là O, hoặc NH (đặc biệt là -O-CH_2-COOH, hoặc -NH-CH_2-COOH); hoặc
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, hoặc (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl; (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-OCH_3);

và R^{A2} là

- hydro;
- (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl);
- (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy);
- (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
- halogen (đặc biệt là flo hoặc clo); hoặc
- hydroxy;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh được chọn từ 1H-indol-5-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indol-6-yl, indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, và quinolin-6-yl; trong đó heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh độc lập này không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl) hoặc –COOH (đặc biệt là heteroaryl này là 1H-indazol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, hoặc quinolin-6-yl);
- hoặc Ar^1 là nhóm có cấu trúc (Ar-III):

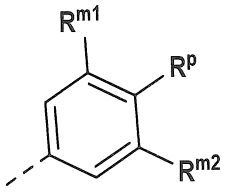


(Ar-III)

trong đó vòng (B) là vòng 5 cạnh không thơm được ngưng tụ với nhóm phenyl, trong đó vòng (B) chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ trên vòng; trong đó vòng (B) này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo và (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl) (đặc biệt là nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl).

11) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó Ar^1 là

- nhóm phenyl có cấu trúc (Ar-IV):



(Ar-IV)

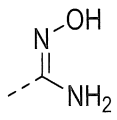
trong đó

- R^p là;
  - (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy (đặc biệt là 3-flo-oxetan-3-yl, 3-hydroxy-oxetan-3-yl, 3-metoxy-oxetan-3-yl);
  - hydroxy;
  - $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-O-CH_2-$*, $-O-CH(CH_3)-$*, $-O-CH_2-CH_2-$*), $-NH-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-NH-CH_2-$*, $-NH-CH(CH_3)-$*), $-S-CH_2-$*, $-CF_2-$, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
    - R^{O1} là
      - -OH;
      - $-O-(C_{1-4})$alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
      - $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý

chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;

- -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;
- -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
- -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$ (đặc biệt là -O-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$);
- (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

[trong đó cụ thể là nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, -CO-NH-SO_2-phenyl, -CO-O-CH_3, -CO-NH-SO_2-etyl, -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-etyl, -CO-O-CH_2-O-CO-propyl, (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyl-O-CO-, -CH_2-COOH, -CH_2-CO-O-etyl, -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-phenyl, 1-carboxy-xyclopropan-1-yl, 1-carboxy-xyclopentan-1-yl];

- -CO-H;
-  ;
- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- -$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó
  - R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, hoặc –CO-(C_{1-3})alkylen-OH;

(đặc biệt là nhóm -(CH_2)$_m$-$NR^{N1}R^{N2}$ này là –NH-CO-H, –N(C_2H_5)-CO-H, –NH-CO-C_2H_5, -NH-CO-CH_2-CH_2-OH, hoặc –NH-CO-O-CH_3);

- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, hoặc hydroxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-C_2H_4-OH, –CO-NH-C_2H_4-OCH_3, hoặc –CO-N(CH_3)$_2$, –CO-NH-isopropyl, hoặc –CO-NH-OH);
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl của nó), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl của nó);
- HET, trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đặc biệt là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, và tetrazolyl; hoặc heteroaryl 6 cạnh được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl), trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, metylamino, dimetylamino) (đặc biệt là các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), và hydroxy); (cụ thể là, nhóm HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 1H-pyrazol-1-yl, 1H-pyrazol-3-yl, 3-metyl-pyrazol-1-yl, 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 5-metyl-1H-pyrazol-3-yl, 3,5-dimetyl-pyrazol-1-yl, 4-carboxy-1H-pyrazol-3-yl, 1H-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-4-yl, 3-metyl-3H-imidazol-4-yl, 2-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl, [1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, 3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl, 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 4-metyl-thiazol-2-yl, 2-metyl-thiazol-4-yl, 2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl, 4,5-dimetyl-thiazol-2-yl, 4-carboxy-thiazol-2-yl, 2-carboxy-thiazol-4-yl, 2-hydroxy-thiazol-4-yl, 2-amino-2-oxoetyl)thiazol-4-

yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-5-yl, 3-amino-isoxazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 3-metyl-isoxazol-5-yl, 4-metyl-isoxazol-5-yl, 4-carboxy-3-metyl-isoxazol-5-yl, oxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 2-metyl-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-oxazol-5-yl, 2-(2-carboxyetyl)-4-metyl-oxazol-5-yl, 5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl, 4H-[1,2,4]triazol-3-yl, 1H-[1,2,4]triazol-1-yl, 2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl, pyridin-2-yl, 4-flo-pyridin-2-yl, pyrimidin-2-yl, 5-flo-pyrimidin-2-yl, 5-metoxy-pyrimidin-2-yl, 4-metoxy-pyrimidin-2-yl, 6-metoxy-pyrimidin-4-yl, 6-dimetylamino-pyrimidin-4-yl, pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyrazin-2-yl, 6-metoxy-pyridazin-3-yl, pyrazol-1-yl-metyl, 1H-imidazol-4-yl, 3H-[1,2,3]triazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl, 2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl, oxazol-2-yl, 4,5-dimetyl-oxazol-2-yl, hoặc pyridin-2-yl; đáng chú ý là HET là 1H-tetrazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 1H-imidazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl);

- R^{m1} là
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl);
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
  - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là 2,2,2-trifloetoxy);
  - halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
  - (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
  - $-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl; (đặc biệt là nhóm $-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, hoặc propylamino); hoặc

- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, isobutyl), (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclobutyl), hoặc 2-flo-vinyl; và

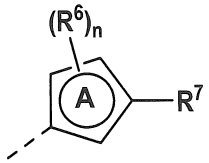
- R^{m2} là hydro, flo, hoặc clo;

- hoặc R^p là hydro;

R^{m1} là 1H-pyrazol-1-yl; hoặc -X^1-COOH, trong đó X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là -CH_2-, -CH_2-CH_2-), hoặc -O-(C_{1-3})alkylen-* (đặc biệt là -O-CH_2-*, -O-CH_2-CH_2-*), trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -COOH [trong đó cụ thể là nhóm -X^1-COOH này là -COOH, -CH_2-COOH, -CH_2-CH_2-COOH, -O-CH_2-CH_2-COOH];

và R^{m2} là hydro, (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy); hoặc -S-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là -S-metyl, -S-etyl, -S-n-propyl);

- hoặc Ar^1 là nhóm heteroaryl 5 cạnh có cấu trúc (Ar-II):



(Ar-II)

trong đó trong (Ar-II) vòng A là vòng thiophenyl hoặc thiazolyl (trong đó cần hiểu rõ rằng trong (Ar-II) nhóm thế R^7 được gắn kết ở vị trí meta so với điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử) (đặc biệt là vòng A là thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5, hoặc thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 4; hoặc thiazol-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5);

trong đó

- R^7 là

  - 3-hydroxy-oxetan-3-yl;

  - hydroxy;

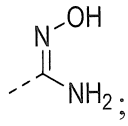
  - 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;

  - -X^1-CO-R^{O1}, trong đó

- X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen (đặc biệt là $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$), $-O-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-O-CH_2-$*, $-O-CH(CH_3)-$*, $-O-CH_2-CH_2-$*), $-NH-(C_{1-3})$alkylen-* (đặc biệt là $-NH-CH_2-$*, $-NH-CH(CH_3)-$*), $-S-CH_2-$*, $-CF_2-$, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
- R^{O1} là
  - -OH;
  - $-O-(C_{1-4})$alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
  - $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc $-NH_2$;
  - -O-phenyl;
  - $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc $-N[(C_{1-4})alkyl]_2$;
  - $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
  - $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]_2$ (đặc biệt là $-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$);
  - (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

[trong đó cụ thể là, nhóm $-X^1-CO-R^{O1}$ này là -COOH, $-CO-O-C_2H_5$, $-O-CH_2-COOH$, $-NH-CH_2-COOH$, $-CO-NH-SO_2-CH_3$, $-CO-NH-SO_2-C(CH_3)_2$, $-CO-NH-SO_2$-xyclopropyl, $-CO-NH-SO_2$-phenyl, $-CO-O-CH_3$, $-CO-NH-SO_2$-etyl, $-CO-NH-SO_2-NH_2$, $-CO-O-CH_2-COOH$, $-CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)_2$, $-CO-O-CH_2-O-CO-O$-etyl, $-CO-O-CH_2-O-CO$-propyl, (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyl-O-CO-, $-CH_2-COOH$, $-CH_2-CO-O$-etyl, $-CH_2-CH_2-COOH$, $-CF_2-COOH$, -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-phenyl, 1-carboxy-xyclopropan-1-yl, 1-carboxy-xyclopentan-1-yl];

- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là hydroxymetyl, 1-hydroxy-etyl);
- -$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N1} và R^{N2} là hydro);
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, hoặc –CO-(C_{1-3})alkylen-OH;

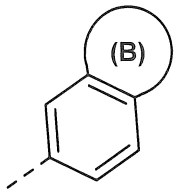
  (đặc biệt là nhóm -$NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino, hoặc –NH-CO-H, –N(C_2H_5)-CO-H, –NH-CO-C_2H_5, -NH-CO-CH_2-CH_2-OH, hoặc –NH-CO-O-CH_3);
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy (trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{N3} và R^{N4} là hydro; và trong đó các ví dụ cụ thể về nhóm -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ này là –CO-NH_2, –CO-NH(CH_3), –CO-NH(C_2H_5), –CO-NH-O-metyl, –CO-NH-O-etyl, –CO-NH-O-isopropyl, –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-benzyl, hoặc –CO-N(CH_3)$_2$, –CO-NH-isopropyl, hoặc –CO-NH-OH);
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt nhóm này là –NH-CO-NH_2, –NH-CO-NH-C_2H_5);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl của nó), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl của nó); hoặc

- HET, trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh (đặc biệt là heteroaryl 5 cạnh được chọn từ oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, và tetrazolyl; hoặc heteroaryl 6 cạnh được chọn từ pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, và pyrazinyl, đáng chú ý là tetrazolyl, imidazoloyl, hoặc isoxazolyl), trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy), -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl), hoặc $-NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là amino, dimetylamino) (đặc biệt là các nhóm thế này độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), và hydroxy); (cụ thể là, nhóm HET này là 1H-tetrazol-5-yl, 3-hydroxy-isoxazol-5-yl, 1H-imidazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, hoặc 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl; đáng chú ý là 1H-tetrazol-5-yl, hoặc 3-hydroxy-isoxazol-5-yl);

- và $(R^6)_n$ là một nhóm thế tùy ý (tức là n là số nguyên 0, hoặc 1) độc lập được chọn từ:
  - (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, 1-metyl-propan-1-yl, tert.-butyl, 3-metyl-butyl);
  - (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy);
  - (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl);
  - (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy);
  - halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
  - (C_{3-6})xycloalkyl (đặc biệt là xyclopropyl);
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy (đặc biệt là xyclobutyl-oxy, xyclopentyl-oxy);
  - hydroxy;
  - pyridinyl; và
  - $-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl; (đặc biệt là nhóm $-NR^{N1}R^{N2}$ này là amino, metylamino, etylamino, propylamino);

[trong đó, nếu có mặt, nhóm thế R^6 này đặc biệt là được gắn kết ở vị trí meta khác so với điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử, tức là đặc biệt là vòng A là thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5 và R^6 được gắn kết ở vị trí 4, hoặc thiophen-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 4 và R^6 được gắn kết ở vị trí 5; hoặc thiazol-2-yl trong đó R^7 được gắn kết ở vị trí 5 và R^6 được gắn kết ở vị trí 4)];

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh (đặc biệt là indazolyl, benzoimidazolyl, indolyl, benzotriazolyl, benzooxazolyl, quinoxalinyl, isoquinolinyl, quinolinyl, pyrolopyridinyl, hoặc imidazopyridinyl); trong đó heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy); (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl); (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy); halogen; xyano; hydroxy, hoặc -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl); (đặc biệt là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh này là 1H-indazol-6-yl, 1-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-metyl-1H-indazol-6-yl, 3-carboxy-1H-indazol-6-yl, 1H-benzoimidazol-5-yl, 2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1-metyl-1H-indol-5-yl, 2-carboxy-1H-indol-5-yl, 7-carboxy-1H-indol-4-yl, 7-carboxy-1-metyl-1H-indol-4-yl, 1H-benzotriazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-5-yl, 2-metyl-benzooxazol-6-yl, quinoxalin-6-yl, isoquinolin-7-yl, quinolin-6-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indol-3-yl, 1H-indol-4-yl, 1H-indazol-5-yl, 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, 1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl, imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl, 3-metoxy-1H-indazol-6-yl, 6-metoxy-1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl; tốt hơn là heteroaryl hai vòng có 9 đến 10 cạnh này là 1H-benzoimidazol-5-yl, 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-2-yl, 1H-indazol-5-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl);
- hoặc Ar^1 là nhóm có cấu trúc (Ar-III):



(Ar-III)

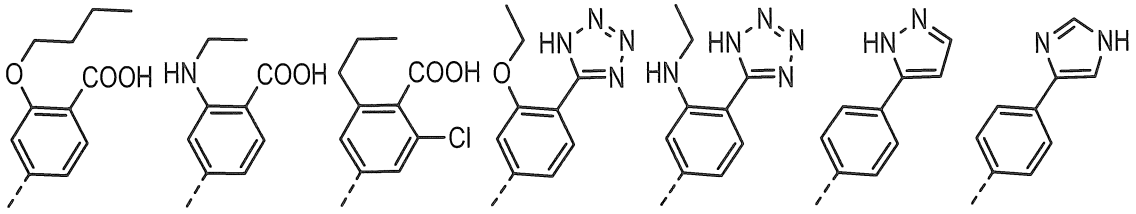
trong đó vòng (B) là vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với nhóm phenyl, trong đó vòng (B) chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ và oxy (đáng chú ý là nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-benzofuranyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxinyl, 2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazolyl, 2,3-dihydrobenzo[d]isoxazolyl, 2,3-dihydro-isoindolyl, 2,3-dihydro-benzooxazolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydro-phtalazinyl); trong đó vòng (B) này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, propyl, butyl, isobutyl) và $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là nhóm (Ar-III) này là 2,3-dihydro-benzofuran-5-yl, 2,3-dihydro-1H-indol-5-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl, 3-oxo-2,3-dihydrobenzo[d]isoxazol-6-yl, 2-oxo-1,3-dihydro-indol-5-yl, 1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-propyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 3-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-metyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-etyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 1-oxo-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-isobutyl-1-oxo-2,3-dihydro-isoindol-5-yl, 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 1-(carboxymetyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl, hoặc 1,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl; tốt hơn là nhóm (Ar-III) này là 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-

metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl).

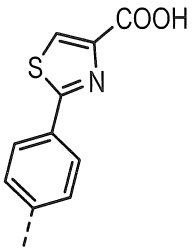
12) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó

- Ar^1 là nhóm phenyl được chọn từ:

a)

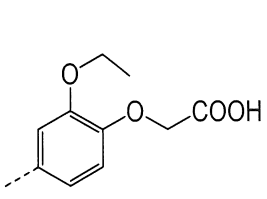


và

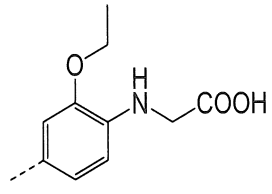


; hoặc

b)

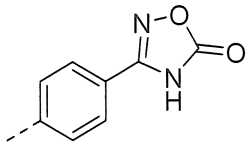


và



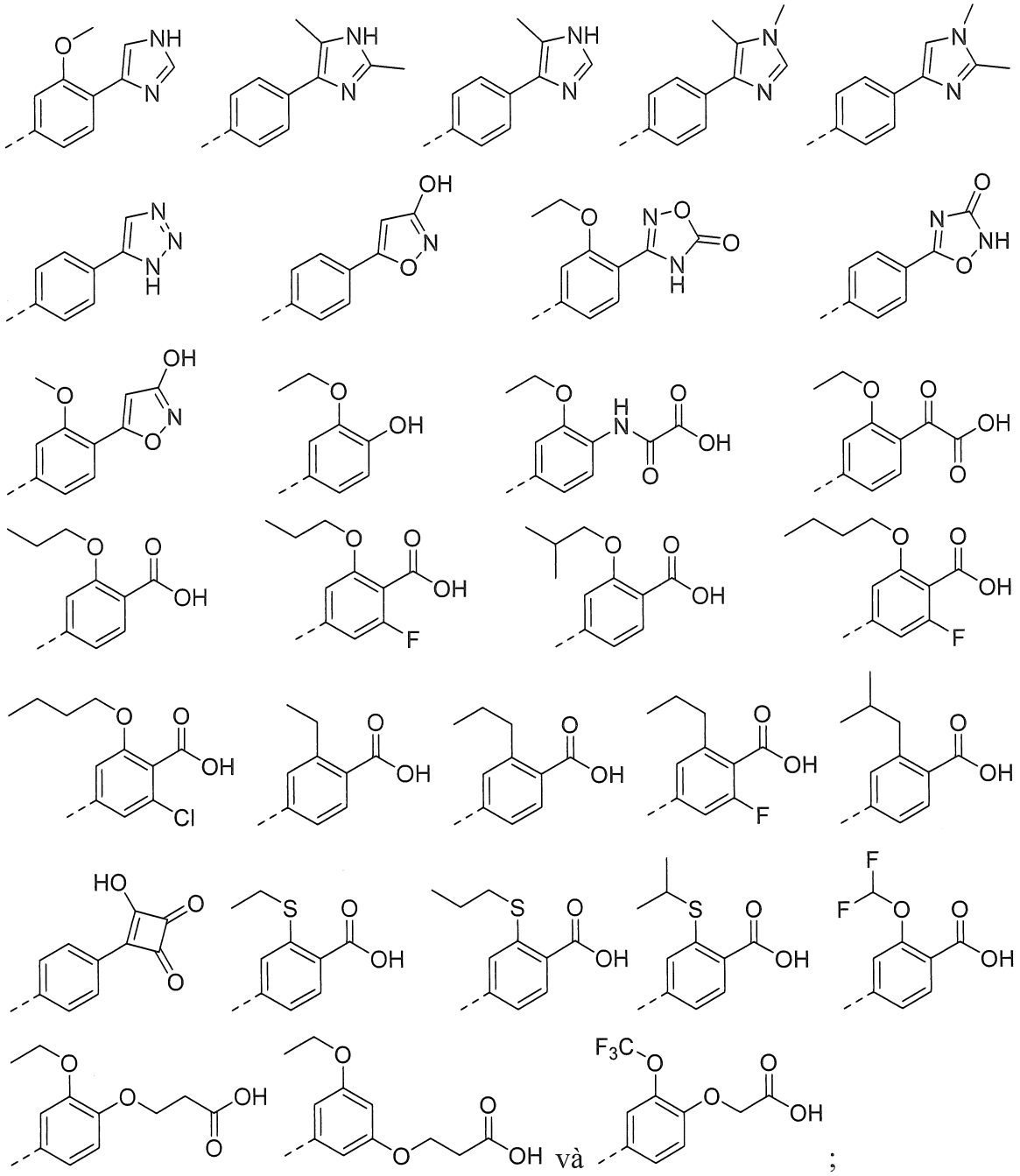
; hoặc

c)



; hoặc

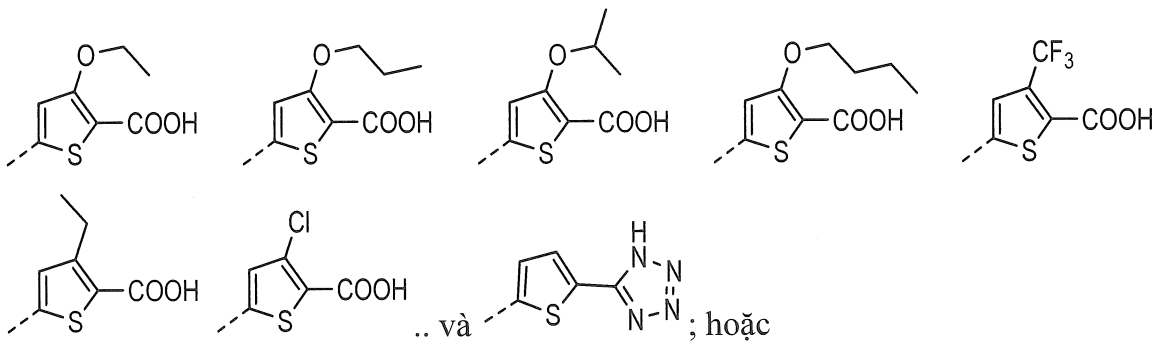
d)



và ;

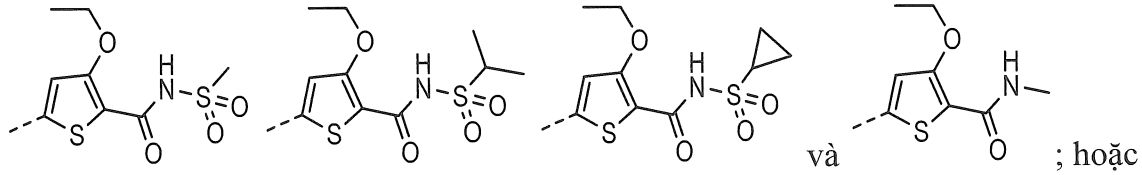
- hoặc Ar^1 là nhóm thiophenyl được chọn từ:

a)



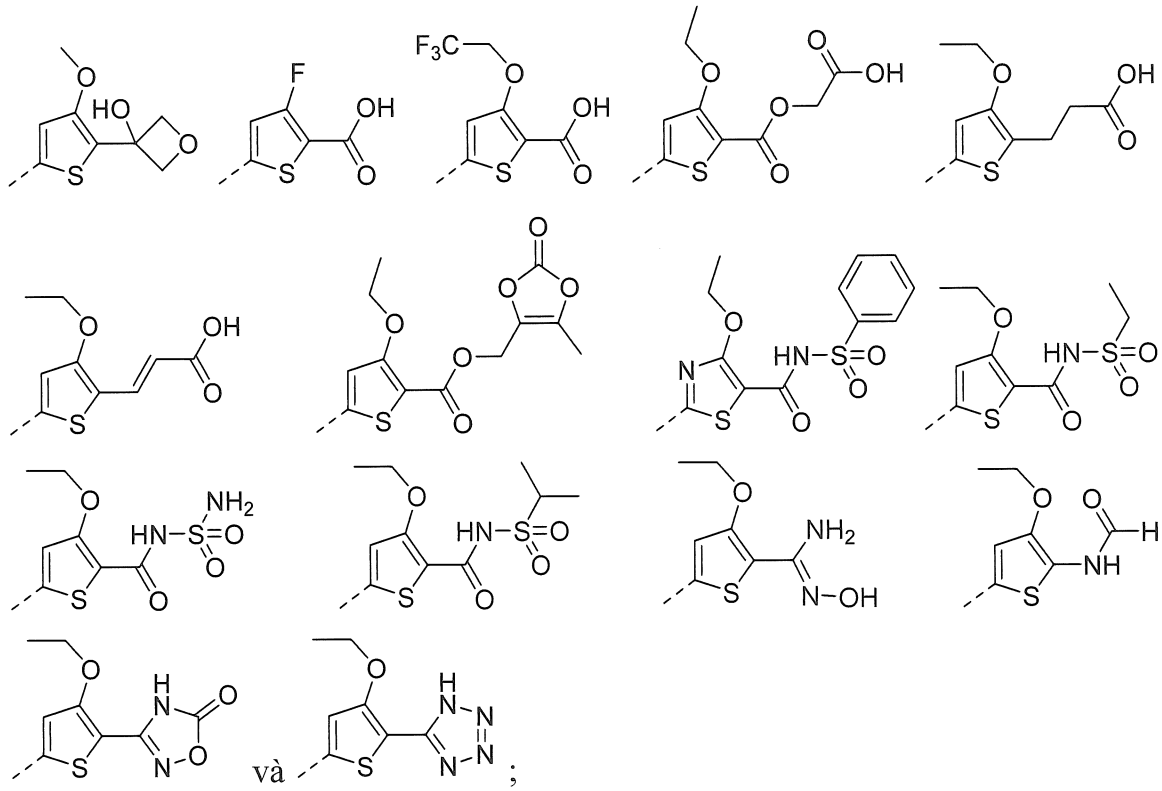
.. và ; hoặc

b)



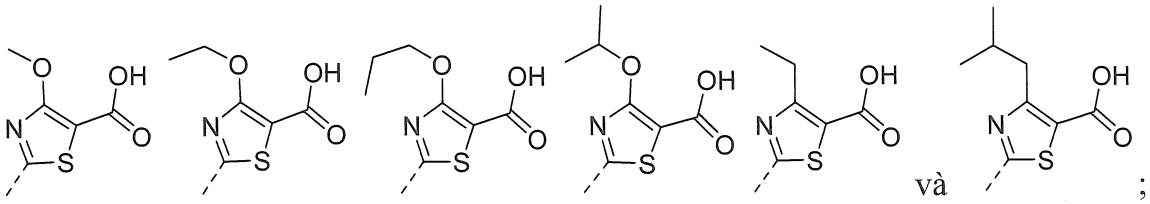
và ; hoặc

c)



và ;

- hoặc Ar^1 là nhóm thiazoyl được chọn từ:

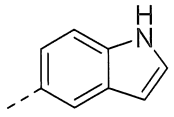


và

;

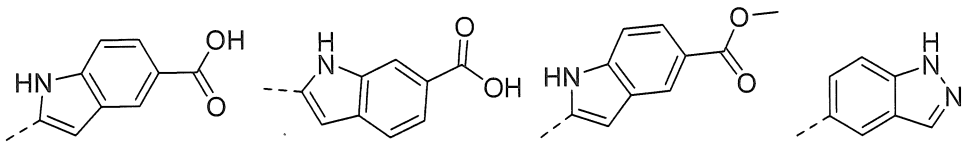
- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh được chọn từ:

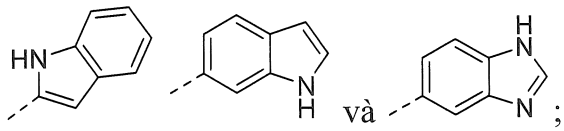
a)



; hoặc

b)



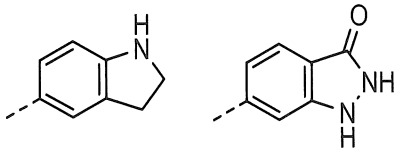


và

;

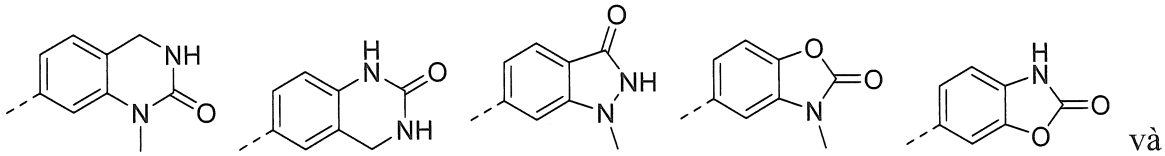
- hoặc Ar^1 là nhóm được chọn từ:

a)

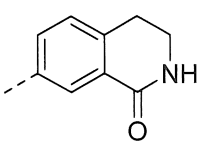


; hoặc

b)



và

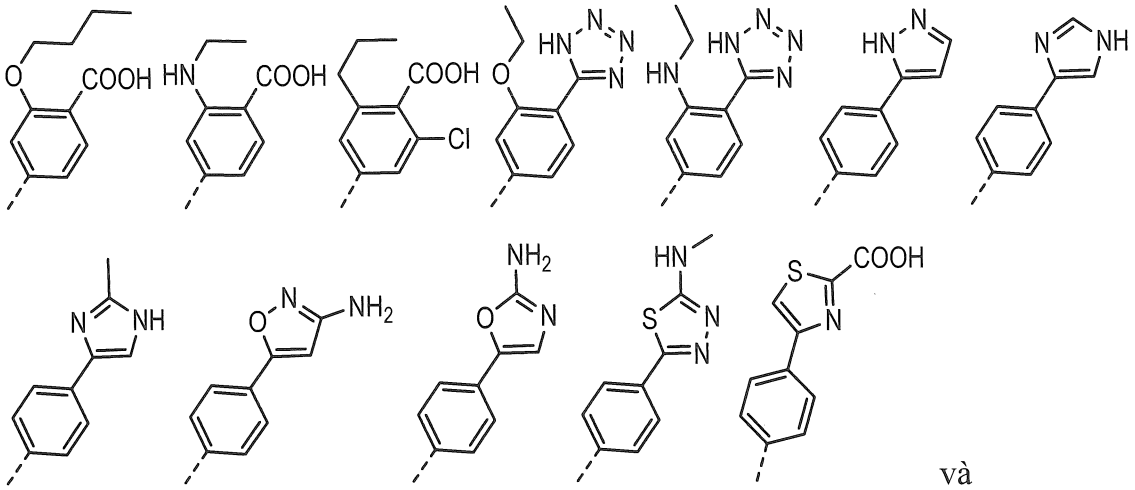


.

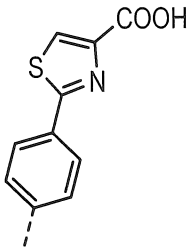
13) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 5), trong đó

- Ar^1 là nhóm phenyl được chọn từ:

a)

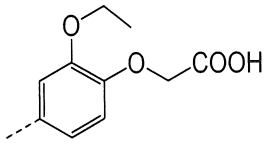


và

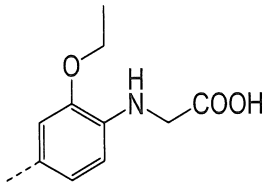


; hoặc

b)

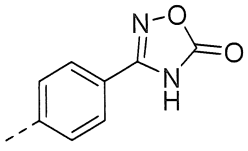


và



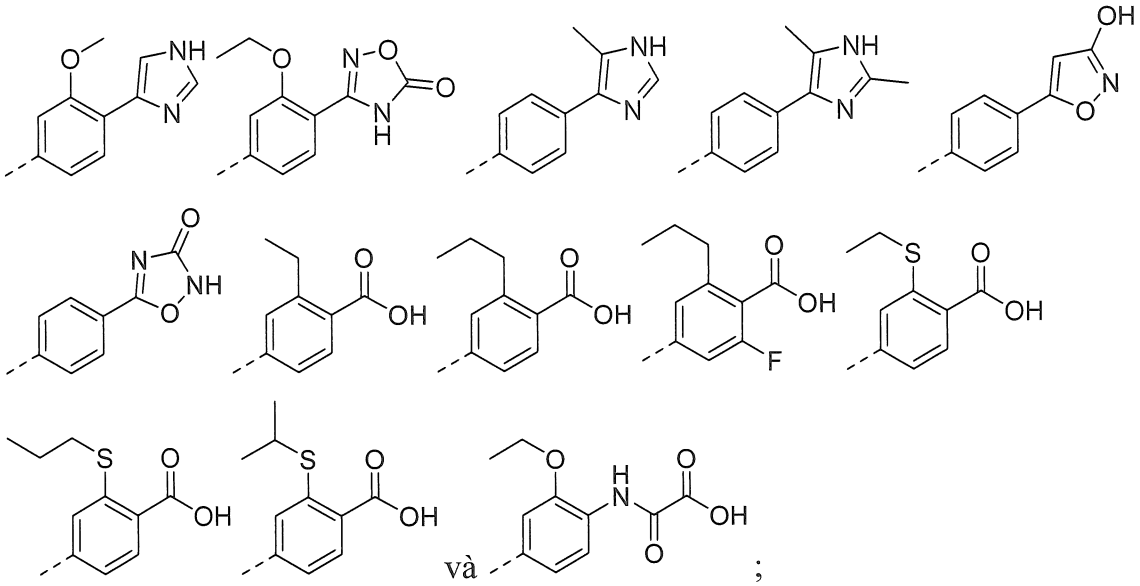
; hoặc

c)



; hoặc

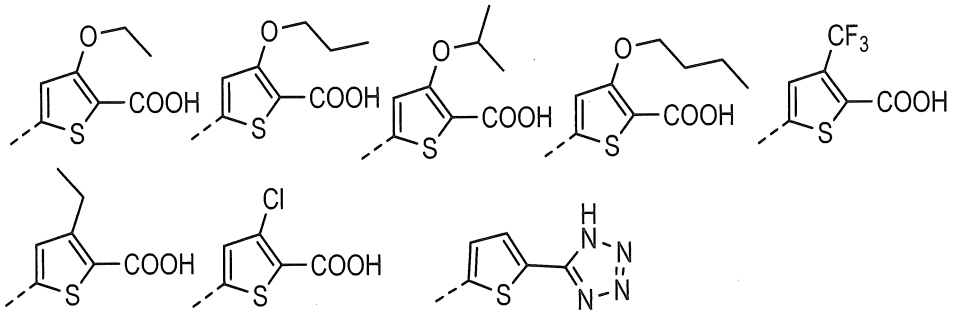
d)



và ;

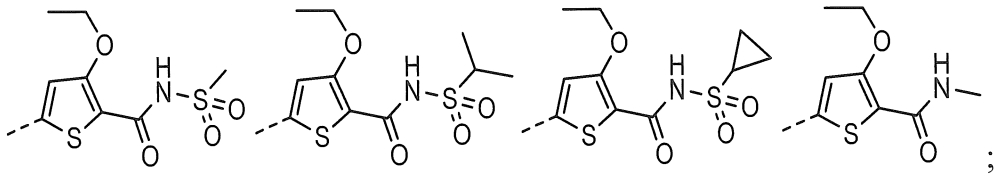
- hoặc Ar^1 là nhóm thiophenyl được chọn từ:

a)



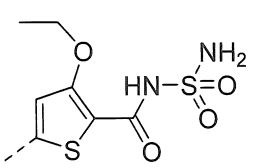
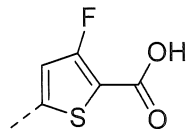
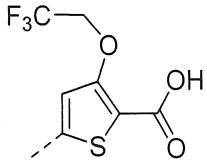
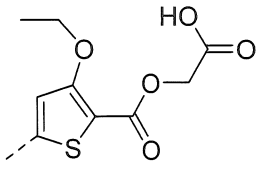
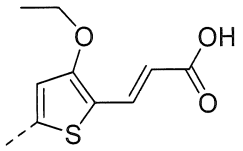
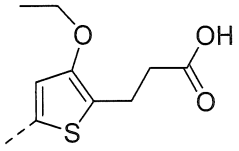
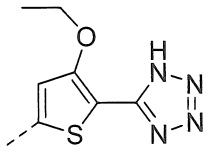
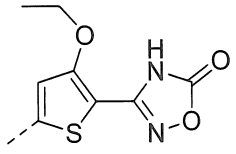
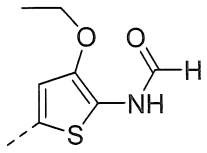
; hoặc

b)

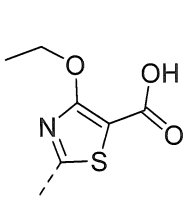
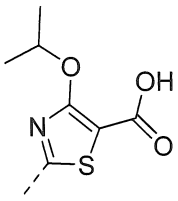
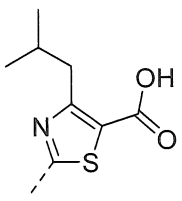
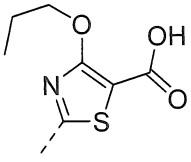
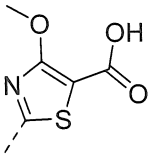
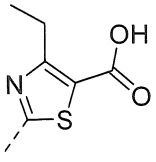


;

c)

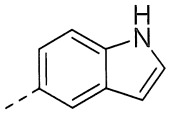








và

;

- hoặc Ar^1 là nhóm thiazoyl được chọn từ:

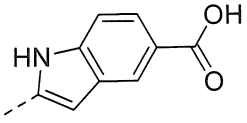
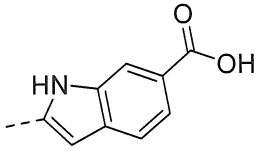
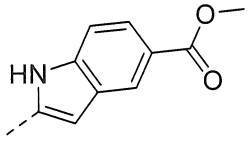
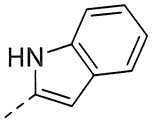
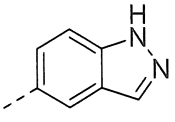
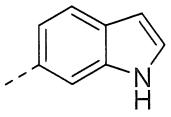
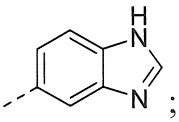





và

;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh được chọn từ:

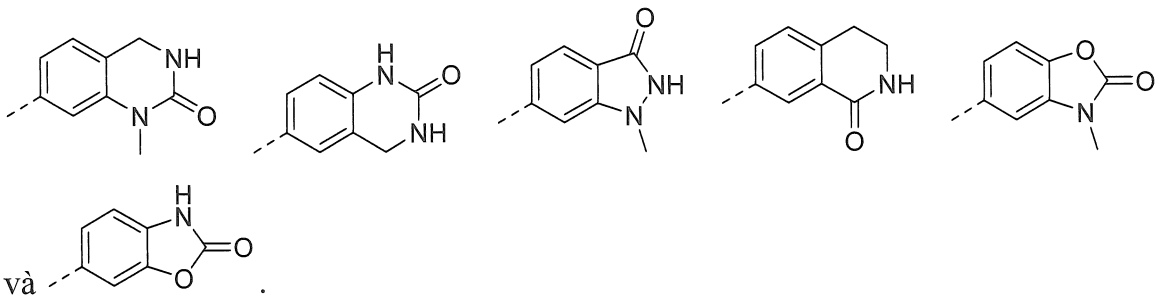
a)


; hoặc

b)







và

;

- hoặc Ar^1 là nhóm được chọn từ:



và .

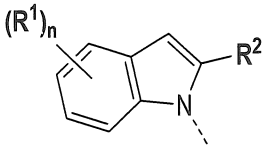
14) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó

- $(R^1)_n$ là:
  - một, hai hoặc ba nhóm thế tùy ý (tức là n là số nguyên 0, 1, 2, hoặc 3); trong đó các nhóm thế này được gắn với gốc phenyl của vòng indol; trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là flo, clo, hoặc bromo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano;
  - hoặc hai R^1 cùng nhau tạo thành nhóm $–O-CH_2-O-$, và R^1 còn lại, nếu có mặt, là halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
- hoặc $(R^1)_n$ là:
  - một nhóm thế ở vị trí 3 của vòng indol, trong đó nhóm thế này được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là flo, clo, hoặc bromo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano (đặc biệt là nhóm thế này là flo);
  - và, ngoài ra, một hoặc hai nhóm thế tùy ý (tức là 0, 1, hoặc 2 nhóm thế bổ sung) được gắn với gốc phenyl của vòng indol; trong đó các nhóm thế này độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là flo, clo, hoặc bromo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano;

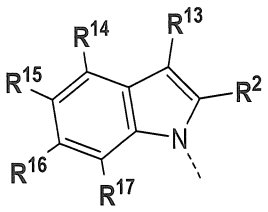
- hoặc R^1 cùng nhau tạo thành nhóm $-O-CH_2-O-$ được gắn với gốc phenyl của vòng indol; và nhóm thế ở vị trí 3 của gốc indol này, nếu có mặt, là halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);

trong đó cần hiểu rằng vòng indol ngoài ra còn được thế bằng nhóm thế R^2.

15) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó nhóm



là



trong đó

R^2 là (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), halogen (đặc biệt là clo), hoặc xyano; và

R^{13} là hydro; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

  R^{14} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là bromo, clo, flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{14} là metyl, metoxy, halogen, hoặc xyano);

  R^{15} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là clo, flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{15} là hydro, metyl, clo, hoặc flo);

  R^{16} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{16} là hydro, hoặc flo); và

  R^{17} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là clo, flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{17} là hydro, clo, hoặc flo);

trong đó ít nhất một trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;

(và, tốt hơn là, ít nhất một trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro; đặc biệt là một trong số R^{14}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro);

- hoặc R^{14} và R^{15} cùng nhau tạo thành nhóm $–O-CH_2-O-$, R^{16} là hydro và R^{17} là hydro hoặc halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);

hoặc

R^2 là (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), halogen (đặc biệt là clo), hoặc xyano; và

R^{13} là flo; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

  R^{14} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là bromo, clo, flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{14} là hydro hoặc metoxy);

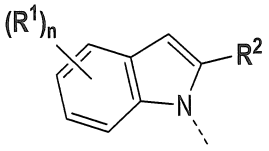
  R^{15} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là clo, flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{15} là hydro);

  R^{16} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{16} là hydro); và

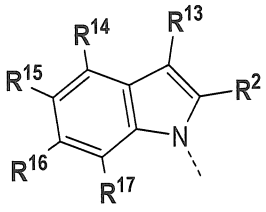
  R^{17} là hydro, (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), (C_{1-3})alkoxy (đặc biệt là metoxy), halogen (đặc biệt là clo, flo), (C_{1-3})floalkyl (đặc biệt là triflometyl), (C_{1-3})floalkoxy (đặc biệt là triflometoxy), hoặc xyano; (đặc biệt là R^{17} là hydro hoặc flo);

trong đó ít nhất hai trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro.

16) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó nhóm



là



trong đó

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano; và

R^{13} là hydro; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

  R^{14} là hydro, metyl, etyl, metoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hoặc xyano (đặc biệt là R^{14} là metyl, metoxy, halogen, hoặc xyano);

  R^{15} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo (đặc biệt là R^{15} là hydro, metyl, clo, hoặc flo);

  R^{16} là hydro, metoxy, hoặc flo; (đặc biệt là R^{16} là hydro, hoặc flo); và

  R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo, hoặc xyano; (đặc biệt là R^{17} là hydro, clo, hoặc flo);

  trong đó ít nhất một nhóm trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;

  (và, tốt hơn là, ít nhất một nhóm trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro; đặc biệt là ít nhất một nhóm trong số R^{14}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro);

- hoặc R^{14} và R^{15} cùng nhau tạo thành nhóm $–O-CH_2-O-$, R^{16} là hydro và R^{17} là hydro hoặc halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);

hoặc

R^2 là (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), halogen (đặc biệt là clo), hoặc xyano; và

R^{13} là flo; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

R^{14} là hydro, metyl, etyl, metoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hoặc xyano (đặc biệt là R^{14} là hydro hoặc metoxy);

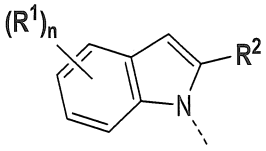
R^{15} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo (đặc biệt là R^{15} là hydro);

R^{16} là hydro, metoxy, hoặc flo; (đặc biệt là R^{16} là hydro); và

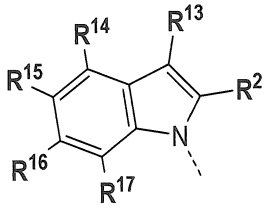
R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo, hoặc xyano; (đặc biệt là R^{17} là hydro hoặc flo);

trong đó ít nhất hai nhóm trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro.

17) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó nhóm



là



trong đó

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano; và

R^{13} là hydro; và

- R^{14} là hydro; R^{17} là hydro, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, flo, clo hoặc metoxy; và R^{15} là hydro, metyl, clo, flo hoặc metoxy; trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro; đặc biệt là R^{16} và/hoặc R^{17} không phải là hydro;
- hoặc R^{14} là metyl, R^{17} là hydro, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro hoặc flo; trong đó ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;
- hoặc R^{14} là metoxy, R^{17} là hydro, metyl, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro;
- hoặc R^{14} là halogen (đặc biệt là bromo, clo, flo), R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro hoặc flo; trong đó ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;
- hoặc R^{14} là xyano; R^{17} là hydro, hoặc flo; R^{16} là hydro; và R^{15} là hydro;

- hoặc R^{14} và R^{15} cùng nhau tạo thành nhóm –O-CH_2-O-, R^{16} là hydro và R^{17} là hydro hoặc clo;

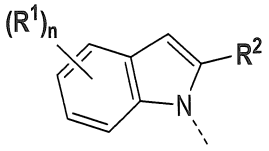
hoặc

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano; và

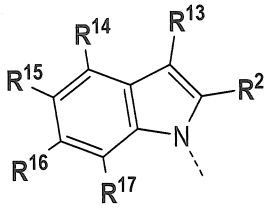
R^{13} là flo; và

- R^{14}, R^{17}, R^{16} và R^{15} là hydro;
- hoặc R^{14} là metoxy, R^{17} là flo; và R^{16} và R^{15} là hydro.

18) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó nhóm



là



trong đó

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano; và

R^{13} là hydro; và

- R^{14} là hydro; R^{17} là hydro, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, flo, clo, hoặc metoxy; và R^{15} là hydro, metyl, clo, flo hoặc metoxy; trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro; đặc biệt là R^{16} và/hoặc R^{17} không phải là hydro;
- hoặc R^{14} là metyl, R^{17} là hydro, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro hoặc flo; trong đó ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;
- hoặc R^{14} là metoxy, R^{17} là hydro, metyl, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro;
- hoặc R^{14} là halogen (đặc biệt là bromo, clo, flo), R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro hoặc flo; trong đó ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;

- hoặc R^{14} là xyano; R^{17} là hydro, hoặc flo; R^{16} là hydro; và R^{15} là hydro;
- hoặc R^{14} và R^{15} cùng nhau tạo thành nhóm $–O-CH_2-O-$, R^{16} là hydro và R^{17} là hydro hoặc clo;

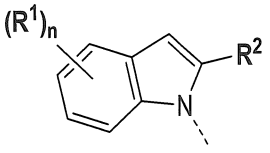
hoặc

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano; và

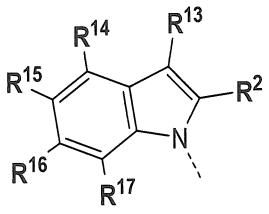
R^{13} là flo; và

- R^{14}, R^{17}, R^{16} và R^{15} là hydro;
- hoặc R^{14} là metoxy, R^{17} là flo; và R^{16} và R^{15} là hydro.

19) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó nhóm



là



trong đó

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano (đặc biệt là metyl hoặc xyano); và

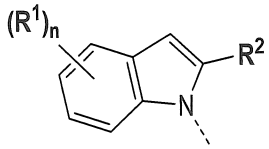
R^{13} là hydro; và

- R^{14} là hydro; R^{17} là hydro hoặc flo; R^{16} là hydro, hoặc flo; và R^{15} là hydro, metyl, clo, hoặc flo; trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro; đặc biệt là R^{16} và/hoặc R^{17} không phải là hydro;
- hoặc R^{14} là metyl, R^{17} là hydro hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro hoặc flo; trong đó ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;
- hoặc R^{14} là metoxy, R^{17} là hydro, clo hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro;
- hoặc R^{14} là halogen (đặc biệt là bromo, clo, flo), R^{17} là hydro hoặc flo; R^{16} là hydro, clo hoặc flo; và R^{15} là hydro hoặc flo; trong đó ít nhất một trong số R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro.

20) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 19), trong đó R^2 là metyl.

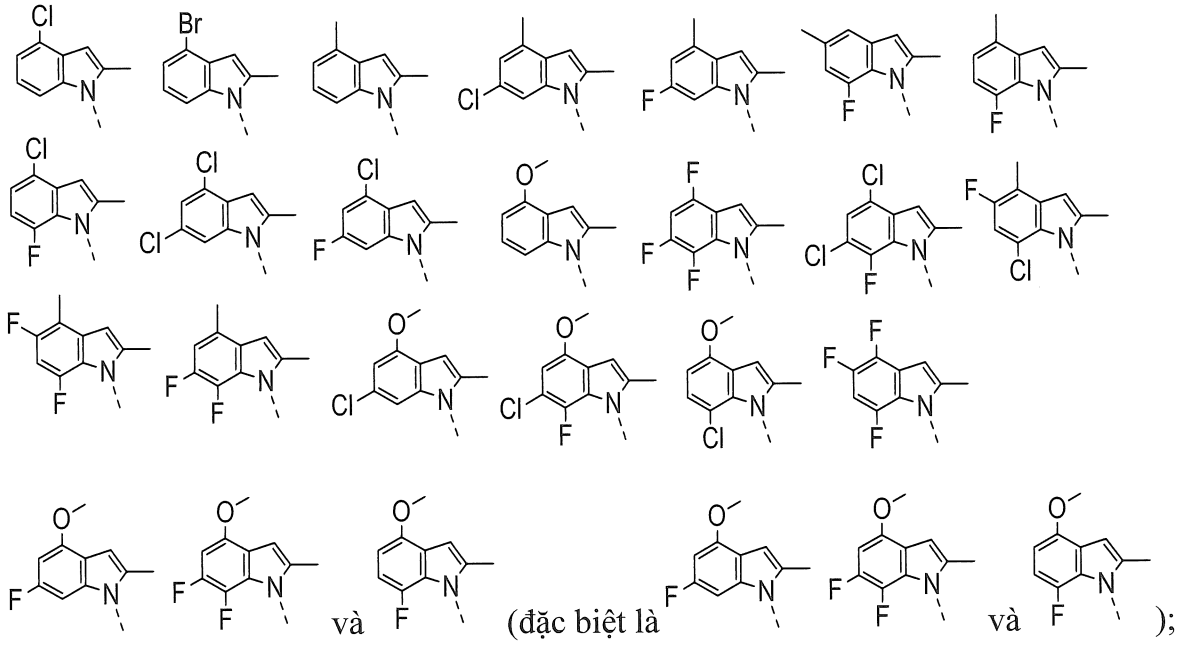
21) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 19), trong đó R^2 là xyano.

22) Phương án khác đề cập đến các hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 13), trong đó nhóm

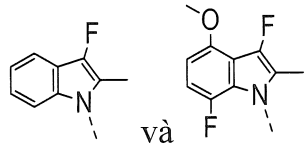


là nhóm được chọn từ các nhóm A), B), C), D) và E) dưới đây:

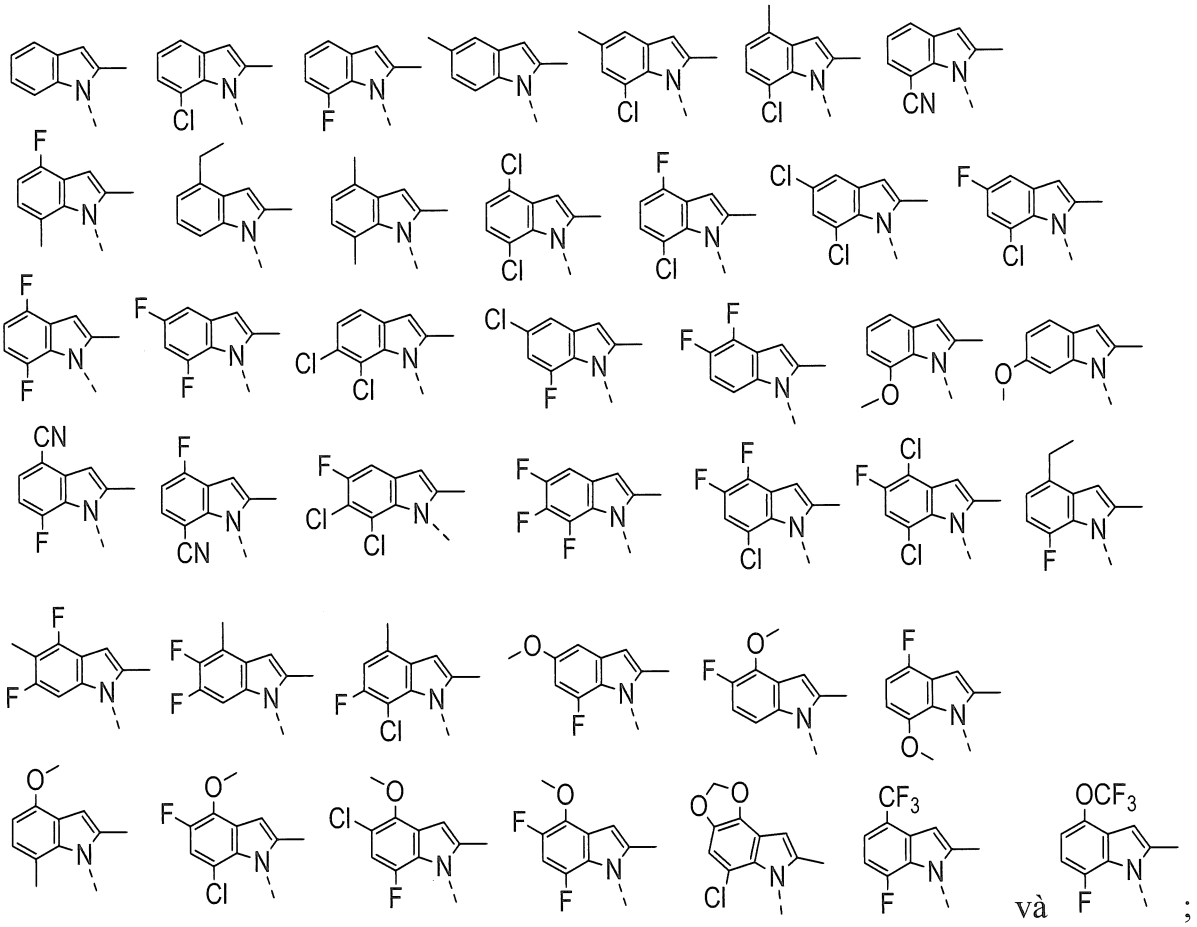
A)



B)

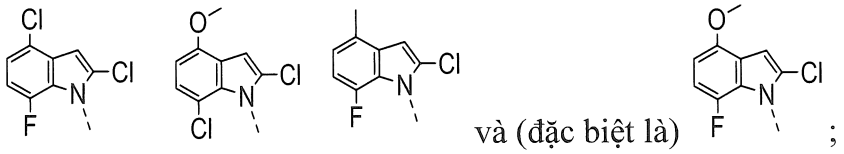


C)



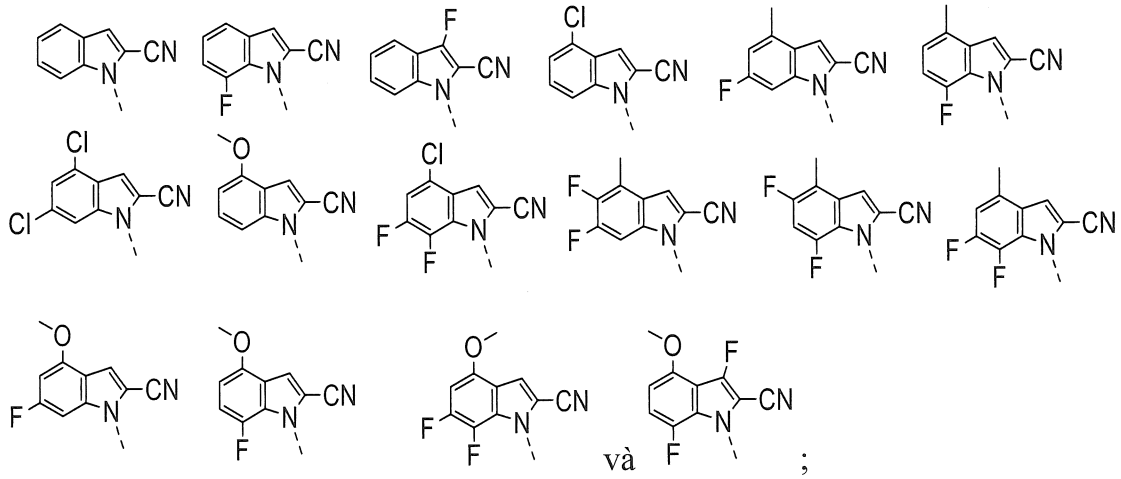
và ;

D)



và (đặc biệt là) ;

E)



và ;

trong đó các nhóm trong các nhóm A), B) và E) là các nhóm được ưu tiên.

23) Do đó, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) như được xác định trong phương án 1), hoặc các hợp chất mà còn được giới hạn bởi các dấu hiệu theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 2) đến 22), có xem xét đến sự phụ thuộc tương ứng của chúng; đến các muối dược dụng của chúng; và đến việc sử dụng các hợp chất này làm thuốc đặc biệt là trong ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh mà đáp ứng với sự phong bế các thụ thể EP2 và/hoặc các thụ thể EP4 như được mô tả dưới đây. Để tránh nhầm lẫn, đặc biệt là các phương án đề cập đến các hợp chất có công thức (I) dưới đây là khả dĩ và được dự tính và đặc biệt được bộc lộ ở đây dưới dạng được chỉ rõ:

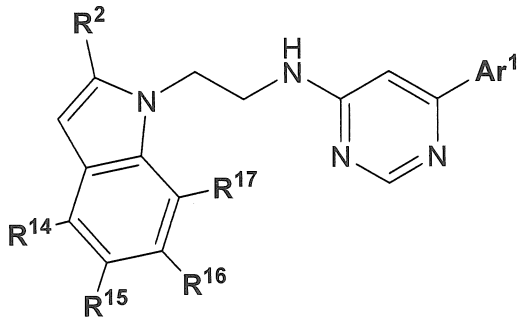
1, 2+1, 4+1, 4+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 7+1, 7+2+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+4+1, 7+5+4+2+1, 9+1, 9+2+1, 9+4+1, 9+4+2+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+4+1, 9+5+4+2+1, 11+1, 11+2+1, 11+4+1, 11+4+2+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+4+1, 11+5+4+2+1, 12+1, 12+2+1, 12+4+1, 12+4+2+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+4+1,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

Trong danh sách nêu trên, các số được dùng để chỉ các phương án theo cách đánh số của chúng đã được nêu trên đây trong khi đó dấu "+" được dùng để chỉ sự phụ thuộc từ phương án khác. Các phương án được chỉ rõ khác nhau được tách biệt nhau bằng các dấu phẩy. Nói cách khác, ví dụ, "16+13+4+1" được dùng để chỉ phương án 16) phụ thuộc vào phương án 13), phụ thuộc vào phương án 4), phụ thuộc vào phương án 1), tức là phương án "16+13+4+1" tương ứng với các hợp chất có công thức (I) theo phương án 1) còn được giới hạn bởi tất cả các dấu hiệu của các phương án 4), 13), và 16).

24) Khía cạnh thứ hai của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) theo phương án 1) mà còn là các hợp chất có công thức (II):



Công thức (II)

trong đó

R^2 là (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl), halogen (đặc biệt là clo), hoặc xyano; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

  R^{14} là hydro, metyl, etyl, metoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hoặc xyano (đặc biệt là R^{14} là metyl, metoxy, halogen, hoặc xyano);

  R^{15} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo (đặc biệt là R^{15} là hydro, metyl, clo, hoặc flo);

  R^{16} là hydro, metoxy, hoặc flo; (đặc biệt là R^{16} là hydro, hoặc flo); và

  R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo, hoặc xyano; (đặc biệt là R^{17} là hydro, clo, hoặc flo);

  trong đó ít nhất một trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;

  (và, tốt hơn là, ít nhất một trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro; đặc biệt là một trong số R^{14}, R^{16}, và R^{17} không phải là hydro);

- hoặc R^{14} và R^{15} cùng nhau tạo thành nhóm –O-CH_2-O-, R^{16} là hydro và R^{17} là hydro hoặc halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);

và Ar^1 là như được xác định trong phương án 10);

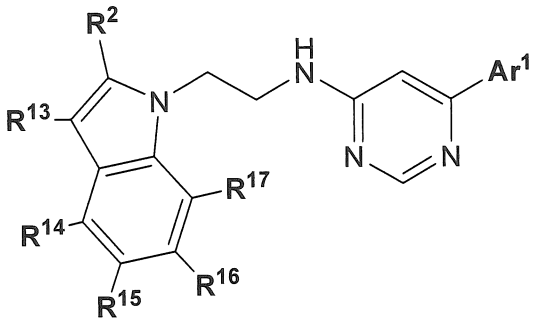
trong đó các dấu hiệu được bộc lộ trong các phương án từ 2) đến 22) được dự tính là để áp dụng với những sửa đổi thích đáng về chi tiết đối với các hợp chất có công thức (II)

theo phương án 24); trong đó đặc biệt là các phương án dưới đây là khả dĩ và được dự tính và đặc biệt được bộc lộ ở đây dưới dạng được chỉ rõ:

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.

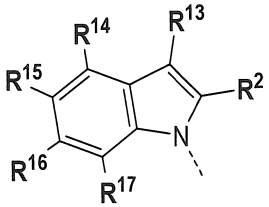
Trong danh sách nêu trên, các số được dùng để chỉ các phương án theo cách đánh số của chúng đã được nêu trên đây trong khi đó dấu "+" được dùng để chỉ sự giới hạn như được đề cập trên đây.

25) Khía cạnh thứ ba của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) theo phương án 1) mà còn là các hợp chất có công thức (III):



Công thức (III)

trong đó nhóm:



là như được xác định trong phương án 15); và

Ar^1 là như được xác định trong phương án 7);

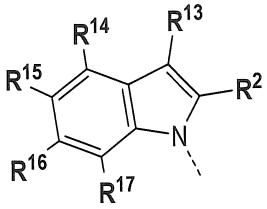
trong đó các dấu hiệu được bộc lộ trong các phương án từ 2) đến 22) được dự tính là để áp dụng với những sửa đổi thích đáng về chi tiết đối với các hợp chất có công thức (III)

theo phương án 25); trong đó đặc biệt là các phương án dưới đây là khả dĩ và được dự tính và đặc biệt được bộc lộ ở đây dưới dạng được chỉ rõ:

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.

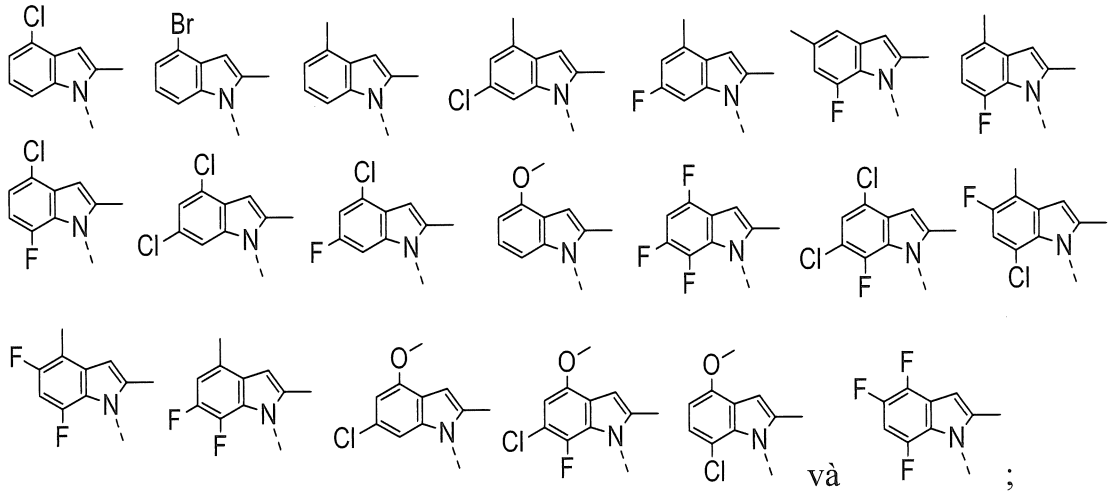
Trong danh sách nêu trên, các số được dùng để chỉ các phương án theo cách đánh số của chúng đã được nêu trên đây trong khi đó dấu "+" được dùng để chỉ sự giới hạn như được đề cập trên đây.

26) Phương án khác đề cập đến các hợp chất có công thức (III) theo phương án 25), trong đó nhóm:

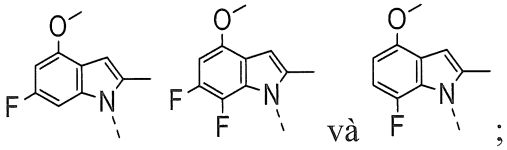


là nhóm được chọn từ các nhóm A), B), C), D) và E) dưới đây:

A)

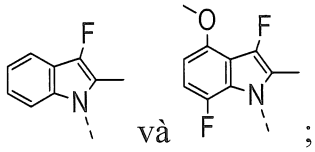


B)



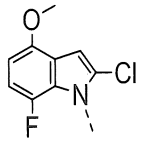
;

C)



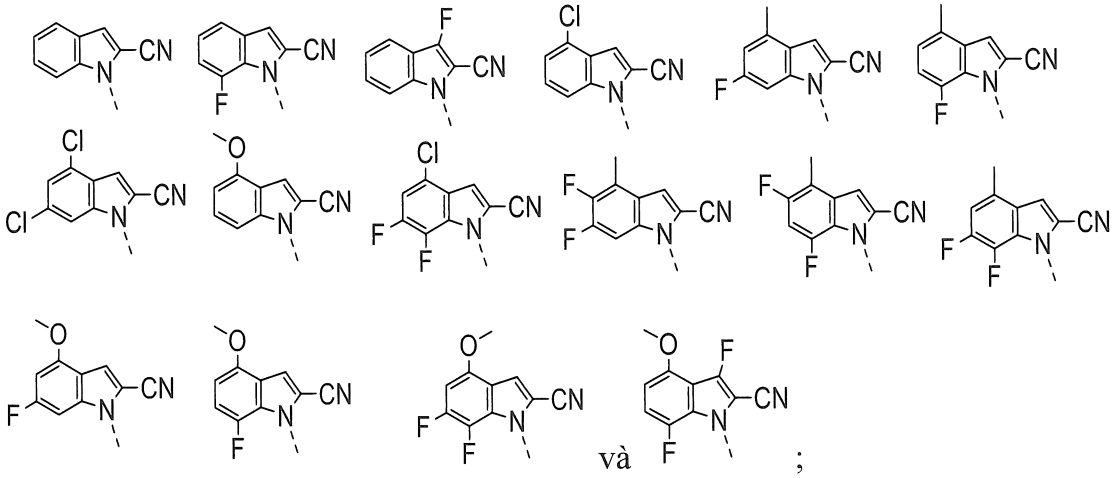
;

D)



;

E)



;

trong đó các nhóm của B) và E) là các nhóm được ưu tiên; và

Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl 5 cạnh được chọn từ thiophenyl và thiazolyl; trong đó phenyl hoặc heteroaryl 5 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần, hoặc ba lần;

  trong đó một trong số các nhóm thế này được chọn từ:

  - $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó

- X^1 là liên kết trực tiếp, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-*, -NH-CH_2-*, –CH=CH-, hoặc -NH-CO-*; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và
- R^{O1} là
  - -OH;
  - -O-(C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etoxy, metoxy);
  - -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-3})alkyl, xyclopropyl, hoặc -NH_2;
  - -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
  - -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy;

  [trong đó cụ thể là, nhóm -X^1-CO-R^{O1} này là -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-xyclopropyl, -CO-O-CH_3, -CO-NH-SO_2-etyl, -CO-NH-SO_2-NH_2, -CO-O-CH_2-COOH, -CO-O-CH_2-O-CO-O-etyl, -CO-O-CH_2-O-CO-propyl, -CH_2-CH_2-COOH, -CH=CH-COOH, -NH-CO-COOH, -NH-CH_2-CO-O-CH_3];

- -$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl, và R^{N2} là –CO-H (đặc biệt là–NH-CO-H);
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl (bao hàm dạng tautome 5-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-3-yl của nó), hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl (bao hàm dạng tautome 3-hydroxy-[1,2,4]oxadiazol-5-yl của nó);
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 3-hydroxy-isoxazol-5-yl;
- imidazolyl (đặc biệt là 1H-imidazol-4-yl), mà không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần bằng metyl (cụ thể là 1H-imidazol-4-yl, 5-metyl-1H-imidazol-4-yl, 2,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl);

- pyrazolyl (đặc biệt là 1H-pyrazol-3-yl);
- isoxazolyl, oxazolyl, hoặc thiadiazolyl; trong đó isoxazolyl, oxazolyl, hoặc thiadiazolyl này được thế một lần bằng $-NR^{N9}R^{N10}$, trong đó R^{N9} là hydro, và R^{N10} là hydro hoặc metyl; (cụ thể là 3-amino-isoxazol-5-yl, 2-amino-oxazol-5-yl, 5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl);

(trong đó đặc biệt là heteroaryl 5 cạnh này là thiophen-2-yl trong đó nhóm thế này được gắn kết ở vị trí 5, hoặc thiophen-2-yl trong đó nhóm thế này được gắn kết ở vị trí 4; hoặc thiazol-2-yl trong đó nhóm thế này được gắn kết ở vị trí 5)

và một hoặc hai nhóm còn lại trong số các nhóm thế này (nếu có) là/độc lập được chọn từ:

- (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là etyl, n-propyl, isobutyl);
- (C_{1-4})alkoxy (đặc biệt là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy);
- 2,2,2-trifloetoxy;
- halogen (đặc biệt là flo hoặc clo);
- $-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} là hydro, và R^{N2} là (C_{1-3})alkyl;
- $-S-R^{S2}$ trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl);

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh được chọn từ benzimidazol không được thế (đặc biệt là 1H-benzoimidazol-5-yl); indazolyl không được thế (đặc biệt là 1H-indazol-5-yl), và indolyl mà không được thế hoặc được thế một lần bằng $-COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl (đặc biệt là metyl) (cụ thể là 1H-indol-6-yl, 1H-indol-5-yl, 1H-indol-2-yl, 5-carboxy-1H-indol-2-yl, 6-carboxy-1H-indol-2-yl, 5-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl, hoặc 6-(metoxycarbonyl)-1H-indol-2-yl);
- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh được thế oxo được chọn từ 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazolyl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl; trong đó heteroxyclyl được thế oxo này là không được thế (tức là nó không mang nhóm thế khác ngoài nhóm thế oxo) hoặc được thế một lần trên nguyên

tử nitơ trên vòng bằng (C_{1-3})alkyl (đặc biệt là metyl); (cụ thể là heteroxyclyl này là 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl, 3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl, 1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl, 1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl, hoặc 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl).

27) Phương án khác đề cập đến các hợp chất được ưu tiên nhất theo phương án 1) mà được chọn từ các hợp chất dưới đây:

Axit 3-clo-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 3-etyl-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-clo-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

{6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etyl-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4,6-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-clo-6-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

{6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 5-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

1-Etyl-3-(4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-ure;

{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

Axit 2-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

Axit 2-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

Axit 3-Butoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Butoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propoxy-thiophen-2-carboxylic;

3-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

6-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on;

Axit 4-{6-[2-(2-Clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(2-Clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-Bromo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-hydroxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

1-(2-{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

N-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-metansulfonamit;

Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-axetic;

Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

N-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-benzensulfonamit;

Axit Propan-2-sulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit;

Axit Xyclopropansulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit; và

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic metylamit.

28) Ngoài các hợp chất được ưu tiên nhất được liệt kê trong phương án 27), các hợp chất được ưu tiên khác theo phương án 1) được chọn từ các hợp chất dưới đây:

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

(2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic;

[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Flo-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Flo-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-metanol;

(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 5-{6-[2-(4,5-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(5-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(5,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

3-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

1-Etyl-3-(2-metoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure;

Axit 2-Clo-6-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

Axit 2-Etylamino-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

{6-[4-(2-Amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

Axit 2-Xyclobutoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etylamino-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 2-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometyl-benzensulfonamit;

{6-[4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

Axit 2-Xyclopentyloxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etyl]-{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

3-(4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

6-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-1-metyl-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic; và

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-hydroxy-thiophen-2-carboxylic.

29) Các hợp chất khác theo phương án 1) được chọn từ các hợp chất dưới đây:

[6-(4-Amino-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(4-Amino-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-phenyl)-metanol;

(2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

(2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

(2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

(2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-metanol;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzoic;

(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-phenyl)-metanol;

Axit 2-Etylsulfanyl-4-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

2,6-Diflo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenol;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic;

(2-Metoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzenesulfonic;

(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure;

4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4,6-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 3-Flo-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Flo-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Flo-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic;

[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on;

5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on;

{6-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-3-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-4-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-metanol;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzenesulfonic;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic;

(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

(2-Etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic;

(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure;

(6-Isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzensulfonamit;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4,7-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-6-etyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-xyclopropyl-benzoic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(4,7-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 6-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indazole-3-carboxylic;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

3-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

{6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

3-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

3-Etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

2-Etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-isoxazol-3-ol;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-oxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isothiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Flo-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 2-Amino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic;

Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(6,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(4-flo-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(7-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2,5-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Etyl-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(6,7-Diclo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,5-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-6-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-metyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

{6-[4-(2-Amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-Flo-4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[4-(2-Amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

3-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-7-carboxylic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(3-metyl-butyl)-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

Axit 2-Clo-6-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylamino-benzoic;

2,6-Diflo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzensulfonamit;

Axit 2-Clo-6-etylamino-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

{6-[4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-6-metyl-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(3-metyl-butyl)-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutylsulfanyl-benzoic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinoxalin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

Axit 1-(2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-xyclopropanecarboxylic;

{6-[4-(5-Metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

Axit 6-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indazol-3-carboxylic;

Axit 6-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indazole-3-carboxylic;

Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Xyano-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-nitro-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etylamino-6-flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(4-flo-7-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-metyl-benzoic;

Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,5-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-6-flo-benzoic;

Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etyl-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Xyano-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-xyclobutylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Xyclobutylsulfanyl-4-{6-[2-(4,7-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

Axit 3-Isobutyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-pyrolidin-1-yl-benzoic;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-pyrolidin-1-yl-benzoic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Isobutoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic;

Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Etoxy-6-etyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic;

Axit 2-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

Axit 4-(4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic;

Axit 2-(4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-3-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-oxazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-metyl-2-triflometyl-benzensulfonamit;

Axit 5-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-metyl-isoxazol-4-carboxylic;

Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

Axit 2-Etoxy-6-etyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-propyl-benzoic;

Axit 2-Clo-6-propoxy-4-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic;

Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic;

Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-[5-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-oxazol-2-yl]-propionic;

Axit 2-(4-Flo-phenoxy)-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(4-flo-phenoxy)-benzoic;

{6-[3-Etoxy-5-flo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-Etoxy-5-flo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

3-(4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

3-(4-{6-[2-(4,5,7-Triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

Axit 2-Clo-6-isobutoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

[6-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

3-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril;

3-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril;

3-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril;

3-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril;

[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[6-(3H-Benzotriazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

{6-[3-Metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metoxy-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(6-metoxy-pyrazin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

6-(4-(6-((2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylpyrimidin-4-amin;

[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-metoxy-benzamit;

2,N-Dietoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit;

N-Benzyloxy-2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit;

2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etoxy)-benzamit;

2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-isopropoxy-benzamit;

2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etoxy)-benzamit;

6-{6-[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on;

6-{6-[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzo[d]isoxazol-3-on;

Axit 4-{6-[2-(2,7-Diclo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2,4-Diclo-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Clo-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(4-Bromo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

2-[4-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-yl]-axetamit;

2-[4-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-yl]-axetamit;

Axit 4-{6-[2-(5,6-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-((E)-2-flo-vinylsulfanyl)-benzoic;

5-{6-[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenol;

Este etyl 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylat;

[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

4-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-ol;

5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-ol; và

Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(4-flo-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic.

30) Ngoài các hợp chất được ưu tiên nhất được liệt kê trong phương án 27), các hợp chất theo phương án 1) được ưu tiên nhất khác được chọn từ các hợp chất dưới đây:

Axit etansulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-3-metoxy-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(5-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[3-Etoxy-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(2,5-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3-Etyl-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(1,5-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-(2-{6-[5-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-4-metoxy-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(2-Xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-phenoxy)-axetic;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

3-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(3-oxo-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-phenoxy)-axetic;

3-(2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

Axit 2-butoxy-6-clo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl-1,1,2,2-d4)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic;

Axit 5-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-propionic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(3-hydroxy-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit N-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-oxalamic;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(3-hydroxy-isoxazol-5-yl)-3-metoxy-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

1-(2-{6-[4-(2-Xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 5-{6-[2-(6-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

7-Flo-1-{2-[6-(4-hydroxy-3-triflometoxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3-Clo-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

Axit 5-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-phenol;

Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(3-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

3-(2-Etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

1-{2-[6-(3-Etoxy-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic amit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-flo-benzoic;

Axit 2-Butoxy-6-clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

Axit (4-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

Axit (4-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etylsulfanyl-benzoic;

7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 3-(3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etoxy-phenoxy)-propionic;

Axit 3-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-propionic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-3-flo-benzoic;

4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzensulfonamit;

1-(2-{6-[3-Etoxy-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 3-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-yl)-propionic;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-oxo-axetic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-5,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 2-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-5-carboxylic;

Axit 7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-2-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Este metyl 2-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-5-carboxylat;

7-Flo-1-(2-{6-[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

N-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-formamit;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-{2-[6-(1H-indazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

1-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-3-etyl-ure;

1-{2-[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3H-Benzotriazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3-Etoxy-4-formyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Este metyl 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-benzoat;

7-Flo-1-{2-[6-(4-hydroxy-3-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etoxy-benzoic;

Este etyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-carboxylat;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 3-(5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-yl)-propionic;

Axit 3-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-propionic;

Axit (E)-3-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-acrylic;

Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carbonyl)-metansulfonamit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic etylamit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic dimetylamit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (2-hydroxy-etyl)-amit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic isopropylamit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (2-metoxy-etyl)-amit;

5-(6-((2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-etoxy-N-sulfamoylthiophen-2-carboxamit;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic hydroxyamit;

(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-metanol;

Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-isopropoxy-thiazol-5-carboxylic;

Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-thiazol-5-carboxylic;

Axit 4-Etoxy-2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-5-carboxylic;

Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-propoxy-thiazol-5-carboxylic;

Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-isobutyl-thiazol-5-carboxylic;

Este carboxymetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este dimetylcarbamoylmetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este butyryloxymetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este etoxycarbonyloxymetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este 2-dimetylamino-etyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este phenyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

Este etyl (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-propynoat;

{6-[4-Etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-thiophen-2-carboxamidin;

3-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

Axit 5-{6-[2-(3,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(2H-tetrazol-5-yl)-4-triflometyl-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-3-triflometyl-thiophen-2-carboxamidin;

3-(5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-N-hydroxy-benzamit;

5-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ol;

Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-pyridin-2-yl-thiophen-2-carboxylic;

[6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

N-Etyl-N-(5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-yl)-formamit;

N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-formamit;

N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-propionamit;

N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-3-hydroxy-propionamit;

(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-ure; và

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic.

31) Ngoài các hợp chất được ưu tiên được liệt kê trong phương án 28), các hợp chất theo phương án 1) được ưu tiên khác được chọn từ các hợp chất dưới đây:

1-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-etanol;

Este metyl (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetat;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-metoxy-benzoic;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-metoxy-etyl)-benzamit;

7-Flo-1-[2-(6-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-pyrimidin-4-ylamino)-etyl]-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(2-Xyclopropyl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(2-Azetidin-1-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3-metoxy-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

Axit (4-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

Axit 5-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

Axit 5-{6-[2-(4,7-Diclo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic;

Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

[6-(3-Etoxy-4-oxazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin; và

Axit (2-Clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-axetic.

Các hợp chất có công thức (I) theo các phương án từ 1) đến 31) và các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng làm thuốc, ví dụ, dưới dạng dược phẩm để dùng trong ruột (đặc biệt là như dùng qua đường miệng, ví dụ, dưới dạng viên nén hoặc viên nang) hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng tại chỗ hoặc hít).

Việc sản xuất dược phẩm có thể được thực hiện theo cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ (xem tài liệu Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] chẳng hạn) bằng cách đưa hợp chất có công thức (I) đã nêu hoặc muối dược dụng của nó, tùy ý kết hợp với các chất có giá trị điều trị khác, vào dạng sử dụng bào chế theo công thức đã biết cùng với các chất mang rắn hoặc lỏng phù hợp, không độc, trơ, tương thích để trị liệu và, nếu cần, các tá dược dược dụng thông thường.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn được đề cập đến trong bản mô tả này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1) đến 31) với lượng có hoạt tính dược lý.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế, lượng được sử dụng bao gồm giữa 1 mg và 2000 mg mỗi ngày, cụ thể là giữa 5 mg và 1000 mg mỗi ngày, cụ thể hơn là giữa 25 mg và 500 mg mỗi ngày, đặc biệt là giữa 50 mg và 200 mg mỗi ngày.

Bất cứ khi nào từ "giữa" được sử dụng để mô tả một khoảng bằng số, cần hiểu rằng các điểm đầu và cuối của khoảng đã chỉ ra được bao hàm một cách rõ ràng trong khoảng này. Ví dụ: nếu khoảng nhiệt độ được mô tả là khoảng giữa 40 °C và 80 °C, điều này có nghĩa là các điểm đầu và cuối là 40 °C và 80 °C được bao hàm trong khoảng này; hoặc nếu một biến số được định nghĩa là số nguyên giữa 1 và 4, điều đó có nghĩa là biến số này là số nguyên 1, 2, 3, hoặc 4.

Trừ khi được sử dụng đối với nhiệt độ, thuật ngữ "khoảng" được đặt trước giá trị bằng số "X" trong đơn sáng chế này dùng để chỉ một khoảng kéo dài từ X trừ 10% của X đến X cộng 10% của X, và tốt hơn là dùng để chỉ một khoảng kéo dài từ X trừ 5% của X đến X cộng 5% của X. Trong trường hợp cụ thể của nhiệt độ, thuật ngữ "khoảng" được đặt trước nhiệt độ "Y" trong bản mô tả này dùng để chỉ khoảng kéo dài từ nhiệt độ Y trừ 10 °C đến Y cộng 10 °C, và tốt hơn là dùng để chỉ khoảng kéo dài từ Y trừ 5 °C đến Y cộng 5 °C.

Để tránh nghi ngờ bất kỳ, nếu hợp chất được mô tả là hữu hiệu để ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh nhất định, các hợp chất này cũng thích hợp để dùng trong bào chế thuốc để ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị bệnh đã nêu. Tương tự, các hợp chất này cũng là thích hợp trong phương pháp ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng (động vật có vú, đặc biệt là người) cần thiết dùng lượng hữu hiệu của hợp chất này.

Các hợp chất có công thức (I) theo các phương án 1) đến 31) là hữu dụng để ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị các rối loạn liên quan đến các thụ thể EP2 và/hoặc EP4.

Các hợp chất có công thức (I) nhất định theo các phương án 1) đến 31) thể hiện hoạt tính sinh học của chúng để làm các chất điều biến đối với các thụ thể prostaglandin 2 EP2 và/hoặc EP4 trong môi trường sinh học, (tức là, với sự có mặt của một hoặc nhiều enzym có khả năng phá vỡ liên kết cộng hóa trị liên kết với nhóm cacbonyl như amidaza, esteraza hoặc dạng tương đương thích hợp bất kỳ của chúng mà có khả năng loại bỏ các nhóm tiền dược ra khỏi nhóm axit carboxylic.

Các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến các thụ thể EP2 và/hoặc EP4 đặc biệt là

- bệnh ung thư (đáng chú ý là bệnh u hắc sắc tố bao gồm u hắc sắc tố di căn; bệnh ung thư phổi bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ; bệnh ung thư bàng quang bao gồm bệnh ung thư bàng quang tiết niệu, caxinom tế bào biểu mô đường tiết niệu; caxinom thận bao gồm caxinom tế bào thận, caxinom tế bào thận di căn, caxinom tế bào sáng thận di căn; các bệnh ung thư dạ dày-ruột bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng, ung thư đại trực tràng di căn, hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình (FAP), ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư túi mật, caxinom đường mật, caxinom tế bào gan, và ung thư tuyến tụy như caxinom tuyến tuyến tụy hoặc caxinom ống tụy; ung thư niêm mạc tử cung; ung thư buồng trứng; ung thư cổ tử cung; u nguyên bào thần kinh; ung thư tuyến tiền liệt bao gồm ung thư tuyến tiền liệt kháng sự thiến; các khối u não bao gồm các bệnh di căn lên não, u thần kinh đệm ác tính, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u nguyên bào tủy, u màng não; ung thư vú bao gồm caxinom vú âm tính ba; khối u miệng; khối u mũi họng; ung thư ngực; ung thư đầu và cổ; bệnh bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp, bệnh bạch cầu tế bào T ở người lớn; caxinom; caxinom tuyến; caxinom tuyến giáp bao gồm caxinom tuyến giáp hình nhú; caxinom nhau thai; sacom Ewing; sacom xương; sacom cơ vân; sacom Kaposi; u lympho bao gồm u lympho Burkitt, u lympho Hodgkin, u lympho MALT; đa u tủy; và các khối u do virut gây ra; đặc biệt là u hắc sắc tố; ung thư phổi; ung thư bàng quang; caxinom thận; các bệnh ung thư dạ dày-ruột; bệnh ung thư niêm mạc tử cung; ung thư buồng trứng; ung thư cổ tử cung; và u nguyên bào thần kinh);

cũng như các bệnh hoặc các rối loạn khác mà có liên quan đến các thụ thể EP2 và/hoặc EP4 như:

- chứng đau (đáng lưu ý là chứng đau viêm và đau bụng kinh nguyệt);
- bệnh lạc nội mạc tử cung;
- bệnh thận đa nang di truyền theo gen trội;
- các hội chứng thiếu máu cục bộ cấp ở bệnh nhân bị xơ cứng động mạch;

- bệnh viêm phổi; và
- các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, đột quỵ; bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer và sa sút trí tuệ kết hợp với HIV;
- và các chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 có thể còn được sử dụng để kiểm soát khả năng sinh sản ở phụ nữ.

Các bệnh hoặc các rối loạn khác liên quan đến các thụ thể EP2 và/hoặc EP4 là các rối loạn tự miễn chẳng hạn đặc biệt là bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh viêm xương khớp; và bệnh loãng xương.

Các hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1) đến 31) là đặc biệt hữu dụng để làm các tác nhân trị liệu để ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư. Chúng có thể được sử dụng làm tác nhân trị liệu đơn hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân hóa trị liệu và / hoặc liệu pháp xạ trị và / hoặc liệu pháp hướng đích. Việc điều trị kết hợp này có thể được thực hiện đồng thời, riêng rẽ, hoặc trong một khoảng thời gian.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm chứa chất mang dược dụng, và:

- hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1) đến 31);
- và một hoặc nhiều tác nhân hóa trị liệu gây độc hại tế bào.

Do đó, sáng chế còn đề cập đến kit chứa

- dược phẩm, dược phẩm này chứa chất mang dược dụng, và:
  - hợp chất có công thức (I) theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1) đến 31);
- và hướng dẫn sử dụng dược phẩm này để ngăn chặn / phòng ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, kết hợp với liệu pháp hóa trị và/hoặc liệu pháp xạ trị và/hoặc liệu pháp hướng đích.

Thuật ngữ "liệu pháp xạ trị" hoặc "xạ trị" hoặc "xạ trị ung thư", được dùng để chỉ việc sử dụng trong y tế phương pháp chiếu xạ ion hóa để ngăn chặn/phòng ngừa (liệu

pháp bổ trợ) và/hoặc điều trị bệnh ung thư; bao gồm liệu pháp xạ trị bên ngoài và bên trong.

Thuật ngữ "liệu pháp hướng đích" chỉ phương pháp ngăn chặn / phòng ngừa (liệu pháp bổ trợ) và / hoặc điều trị bệnh ung thư bằng một hoặc nhiều tác nhân chống ung thư như các phân tử nhỏ hoặc các kháng thể mà tác động vào các týp cụ thể của các tế bào ung thư hoặc tế bào cơ chất. Một số liệu pháp hướng đích phong bế tác động của các enzym, protein nhất định, hoặc các phân tử khác mà có liên quan đến sự sinh trưởng và lan rộng của các tế bào ung thư. Các kiểu liệu pháp hướng đích khác giúp hệ miễn dịch tiêu diệt các tế bào ung thư (liệu pháp miễn dịch); hoặc ức chế sự hình thành mạch, sự sinh trưởng và tạo thành các mạch máu mới trong khối u; hoặc phân phối các chất độc trực tiếp đến các tế bào ung thư và tiêu diệt chúng. Ví dụ về liệu pháp hướng đích mà đặc biệt thích hợp để kết hợp với các hợp chất theo sáng chế là liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là liệu pháp miễn dịch hướng đích thụ thể chết tế bào theo chương trình 1 (thụ thể PD-1) hoặc phối tử PD-L1 của nó (Zelenay et al., **2015**, Cell *162*, 1-14; Yongkui Li et al., Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374).

Khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức (I), thuật ngữ "liệu pháp hướng đích" đặc biệt để chỉ các tác nhân như:

a) Các kháng thể phong bế hoặc các chất ức chế yếu tố sinh trưởng biểu bì (Epidermal growth factor receptor - EGFR) (ví dụ, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab và Cetuximab);

b) Các chất ức chế con đường RAS/RAF/MEK (ví dụ, Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib,GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Trametinib (GSK1120212), Cobimetinib (GDC-0973/XL518), Binimetinib (MEK162, ARRY-162), Selumetinib (AZD6244));

c) Các chất ức chế aromataza (ví dụ Exemestane, Letrozole, Anastrozole, Vorozole, Formestane, Fadrozole);

d) Các chất ức chế sự hình thành mạch, đặc biệt là các chất ức chế sự truyền tín hiệu VEGF như Bevacuzimab (Avastin), Ramucirumab, Sorafenib hoặc Axitinib;

e) Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ: các kháng thể kháng PD1 như Pembrolizumab (Lambrolizumab, MK-3475), Nivolumab, Pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; các protein dung hợp hướng đích PD-1 như AMP-224; các tác nhân kháng PD1 phân tử nhỏ như ví dụ các hợp chất được bộc lộ trong WO2015/033299, WO2015/044900 và WO2015/034820; các kháng thể kháng PD1L, như BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, avelumab (MSB0010718C), durvalumab (MEDI4736); các kháng thể kháng PDL2, như AMP224; các kháng thể kháng CTLA-4, như ipilimumab, tremilmumab; các kháng thể kháng sự hoạt hóa lympho bào gen 3 (anti-Lymphocyte-activation gene 3 - LAG-3), như BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; các kháng thể kháng globulin miễn dịch tế bào T mucin-3 (TIM-3), như MBG453; các kháng thể kháng CD137/4-1BB, như BMS-663513 / urelumab, PF-05082566; các kháng thể kháng thụ thể miễn dịch tế bào T với miền Ig và ITIM (TIGIT), như RG6058 (anti-TIGIT, MTIG7192A);

f) Các phương pháp chủng ngừa (ví dụ, chủng ngừa tế bào đuôi gai, chủng ngừa peptit hoặc protein (ví dụ bằng peptit gp100 hoặc peptit MAGE-A3);

g) Tái sử dụng các tế bào ung thư (không tự thân) dị sinh hoặc thu được từ bệnh nhân mà được cải biến về mặt di truyền để làm tiết ra các yếu tố điều biến miễn dịch như vacxin tế bào khối u được chuyển nhiễm vào gen (gene-transfected tumor cell vaccine - GVAX) yếu kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt bạch cầu đơn nhân (granulocyte monocyte colony stimulating factor - GMCSF) hoặc vacxin tế bào khối u được chuyển nhiễm vào phối tử gen (ligand gene-transfected tumor cell vaccine - FVAX) tyrosin kinaza liên quan đến Fms 3 (Fms-related tyrosine kinase 3 - Flt-3), hoặc vacxin trên cơ sở khối u GM-CSF được tăng cường thụ thể giống Toll (TEGVAX);

h) Liệu pháp miễn dịch mượn trên cơ sở tế bào T, bao gồm các tế bào T được xử lý di truyền bằng thụ thể kháng nguyên khảm (CAR) (ví dụ CTL019);

i) Liệu pháp trên cơ sở xytokin hoặc immunoxytokin (ví dụ Interferon alpha, interferon beta, interferon gamma, interleukin 2, interleukin 15);

j) Chất chủ vận thụ thể giống Toll (TLR) (ví dụ resiquimod, imiquimod, glucopyranosyl lipit A, CpG oligodesoxynucleotit);

k) Các chất tương tự Thalidomide (ví dụ Lenalidomide, Pomalidomide);

l) Các chất ức chế Indolamin-2,3-Dioxgenaza (IDO) và/hoặc Tryptophan-2,3-Dioxygenaza (TDO) (ví dụ RG6078 / NLG919 / GDC-0919; Indoximod / 1MT (1-methyltryptophan), INCB024360 / Epacadostat, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

m) Các chất kích thích các thụ thể đồng kích thích tế bào T (ví dụ anti-OX40/CD134 (liên họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u, thành viên số 4, như RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), anti OX40-Ligand/CD252; gen liên quan đến họ TNFR được cảm ứng bởi chất kháng glucocorticoit (GITR) (như TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), các kháng thể kháng CD40 (thành viên số 5 của liên họ thụ thể TNF) (như Dacetuzumab (SGN-40), HCD122, CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); các các kháng thể kháng phối tử CD40 (như BG9588); các kháng thể kháng CD27 như Varlilumab);

n) Các phân tử liên kết kháng nguyên đặc hiệu khối u cũng như chất chỉ thị bề mặt tế bào T như các kháng thể đặc hiệu kép (ví dụ RG7802 hướng đích CEA và CD3) hoặc các mảnh kháng thể, các protein giả kháng thể như các protein lặp ankyrin được thiết kế (DARPINS), các chất gắn tế bào T đặc hiệu kép (BITE, ví dụ AMG103, AMG330);

o) Các kháng thể hoặc các chất ức chế trọng lượng phân tử nhỏ hướng đích thụ thể yếu tố kích thích khuẩn lạc 1 (CSF-1R) (ví dụ Emactuzumab (RG7155), Cabiralizumab (FPA-008), PLX3397);

p) Các tác nhân hướng đích các điểm kiểm soát tế bào miễn dịch trên các tế bào tiêu diệt tự nhiên như các kháng thể kháng các thụ thể giống như globulin miễn dịch của tế bào tiêu diệt (KIR) ví dụ Lirilumab (IPH2102/BMS-986015);

q) Các tác nhân hướng đích các thụ thể Adenosin hoặc các ectonucleaza CD39 và CD73 mà chuyển hóa ATP thành Adenosin, như MEDI9447 (kháng thể kháng CD73), PBF-509; CPI-444 (chất đối kháng thụ thể Adenosin A2a).

Khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức (I), các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như các chất được liệt kê trong mục d), và đặc biệt là các chất hướng đích thụ thể chết tế bào theo chương trình 1 (thụ thể PD-1) hoặc phối tử PD-L1 của nó, là được ưu tiên.

Thuật ngữ "liệu pháp hóa trị" được dùng để chỉ việc điều trị bệnh ung thư bằng một hoặc nhiều tác nhân chống ung thư gây độc hại tế bào ("tác nhân hóa trị liệu gây độc tế bào"). Liệu pháp hóa trị thường được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh ung thư khác, như liệu pháp xạ trị hoặc phẫu thuật. Thuật ngữ này đặc biệt được dùng để chỉ các tác nhân các tác nhân hóa trị liệu gây độc tế bào thông thường mà tác động bằng cách tiêu diệt tế bào mà phân chia nhanh chóng, một trong các tính chất chính của hầu hết các tế bào ung thư. Liệu pháp hóa trị có thể sử dụng một thuốc tại một thời điểm (liệu pháp hóa trị đơn tác nhân) hoặc vài thuốc cùng lúc (liệu pháp hóa trị kết hợp hoặc liệu pháp đa hóa trị). Liệu pháp hóa trị sử dụng các thuốc mà chuyển hóa hoạt tính gây độc hại tế bào chỉ khi phơi sáng được gọi là liệu pháp quang hóa trị hoặc liệu pháp quang động lực.

Thuật ngữ “tác nhân hóa trị liệu gây độc hại tế bào” hoặc “tác nhân hóa trị liệu” được sử dụng ở đây để chỉ tác nhân chống ung thư hoạt tính làm cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình hoặc sự chết hoại tế bào. Khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức (I), thuật ngữ này đặc biệt chỉ các tác nhân hóa trị liệu gây độc hại tế bào thông thường như:

a) các tác nhân alkyl hóa (ví dụ mechlorethamin, chlorambucil, cyclophosphamid, ifosfamid, streptozocin, carmustin, lomustin, melphalan, dacarbazin, temozolomid, fotemustin, thiotepa hoặc altretamin; đặc biệt là cyclophosphamid, carmustin, melphalan, dacarbazin, hoặc temozolomid);

b) các thuốc platin (đặc biệt là cisplatin, carboplatin hoặc oxaliplatin);

c) các thuốc chống chuyển hóa (ví dụ 5-fluorouracil, axi folic/leucovorin, capecitabin, 6-mercaptopurin, methotrexat, gemcitabin, cytarabin, fludarabin hoặc pemetrexed; đặc biệt là 5-fluorouracil, axit folic/leucovorin, capecitabin, methotrexat, gemcitabin hoặc pemetrexed);

d) các chất kháng sinh chống khối u (ví dụ daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, actinomycin-D, bleomycin, mitomycin-C hoặc mitoxantron; đặc biệt là doxorubicin);

e) các chất ức chế phân bào nguyên nhiễm (ví dụ paclitaxel, docetaxel, ixabepilon, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vindesin hoặc estramustin; đặc biệt là paclitaxel, docetaxel, ixabepilone hoặc vincristin); hoặc

f) các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ etoposid, teniposid, topotecan, irinotecan, diflomotecan hoặc elomotecan; đặc biệt là etoposid hoặc irinotecan).

Khi được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức (I), các tác nhân hóa trị liệu gây độc hại tế bào được ưu tiên là các tác nhân alkyl hóa nêu trên (đáng chú ý là fotemustin, cyclophosphamid, ifosfamid, carmustin, dacarbazin và các tiền dược chất của chúng chẳng hạn đặc biệt là temozolomid hoặc các muối dược dụng của các hợp chất này; cụ thể là temozolomid); các chất ức chế phân bào nguyên nhiễm (đáng chú ý là paclitaxel, docetaxel, ixabepilon; hoặc các muối dược dụng của các hợp chất này; cụ thể là paclitaxel); các thuốc platin (đáng chú ý là cisplatin, oxaliplatin và carboplatin); cũng như etoposid và gemcitabin.

Liệu pháp hóa trị có thể được đưa ra với mục đích chữa bệnh hoặc nó có thể nhằm kéo dài cuộc sống hoặc giảm nhẹ các triệu chứng.

- Liệu pháp hóa trị phương thức kết hợp là sử dụng các thuốc với các phương pháp điều trị bệnh ung thư khác , như liệu pháp xạ trị hoặc phẫu thuật.
- Liệu pháp hóa trị cảm ứng là phương pháp điều trị bệnh ung thư hàng thứ nhất với thuốc hóa trị liệu. Loại liệu pháp hóa trị này được sử dụng nhằm mục đích chữa bệnh.
- Liệu pháp hóa trị củng cố được đưa ra sau khi có sự thuyên giảm để kéo dài thời gian không có bệnh nói chung và cải thiện khả năng sống sót nói

chung. Thuốc mà được dùng là giống như thuốc mà được dùng để đạt được sự thuyên giảm.

- Liệu pháp hóa trị tăng cường là giống như liệu pháp hóa trị củng cố nhưng dùng thuốc khác so với liệu pháp hóa trị cảm ứng.

- Liệu pháp hóa trị kết hợp bao gồm việc điều trị bệnh nhân đồng thời bằng một số lượng thuốc khác nhau. Các thuốc khác nhau về cơ chế và tác dụng phụ của chúng. Ưu điểm lớn nhất là tối thiểu hóa các cơ hội phát triển sự kháng đối với bất kỳ một tác nhân nào. Tương tự, các thuốc thường có thể được sử dụng ở mức liều thấp hơn, làm giảm độc tố.

- Liệu pháp hóa trị tân hỗ trợ trị liệu được đưa ra trước khi xử lý cục bộ như phẫu thuật, và được thiết kế để làm co rút khối u tiên phát. Nó cũng được đưa ra đối với các bệnh ung thư có nguy cơ bị bệnh vi di căn.

- Liệu pháp hóa trị hỗ trợ được đưa ra sau khi xử lý cục bộ (xạ trị hoặc phẫu thuật). Nó có thể được sử dụng nếu có dấu hiệu nhỏ về sự có mặt của bệnh ung thư, nhưng có nguy cơ tái diễn. Nó cũng hữu dụng trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư bất kỳ mà đã lan đến các phần khác của cơ thể. Các bệnh vi di căn này có thể được xử lý bằng liệu pháp hóa trị hỗ trợ và có thể giảm tỷ lệ tái phát do các tế bào được phát tán này gây ra.

- Liệu pháp hóa trị duy trì là phương pháp điều trị liều thấp lặp lại để kéo dài sự thuyên giảm bệnh.

- Liệu pháp hóa trị cứu chữa hoặc liệu pháp hóa trị làm giảm nhẹ được đưa ra không nhằm có mục đích chữa bệnh, mà đơn giảm là làm giảm tải lượng khối u và tăng khả năng sống sót. Đối với các chế độ điều trị này, biên dạng độc tính tốt hơn thường được trông đợi.

"Đồng thời", khi chỉ cách dùng trong sáng chế có nghĩa là cách dùng được xem xét ở chỗ việc dùng hai hay nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị ở thời điểm gần như nhau; trong đó việc dùng đồng thời được hiểu là sẽ dẫn đến sự phơi nhiễm của đối tượng với hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị tại cùng một thời điểm. Khi được dùng đồng thời, hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính này có thể được

dùng trong kết hợp liều cố định, hoặc trong kết hợp liều không cố định tương đương (ví dụ, bằng cách sử dụng hai hoặc nhiều dược phẩm khác nhau để dùng bằng đường dùng như nhau ở gần như cùng một thời điểm), hoặc bằng kết hợp liều không cố định sử dụng hai hoặc nhiều đường dùng khác nhau; trong đó việc dùng này dẫn đến sự phơi nhiễm về cơ bản là đồng thời của đối tượng đối với hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị. Ví dụ, khi được sử dụng kết hợp với liệu pháp hóa học và/hoặc liệu pháp hướng đích thích hợp, các chất đối kháng EP2/EP4 theo sáng chế sẽ có thể được sử dụng "đồng thời".

"Kết hợp liều cố định", khi dùng để chỉ cách dùng trong sáng chế có nghĩa là cách dùng được xem xét ở chỗ việc dùng một dược phẩm duy nhất chứa hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính.

"Riêng rẽ", khi dùng để chỉ cách dùng trong sáng chế có nghĩa là cách dùng được xem xét ở chỗ việc dùng hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị tại các thời điểm khác nhau; trong đó việc dùng riêng rẽ được hiểu là sẽ dẫn đến pha điều trị (ví dụ, ít nhất 1 giờ, đáng chú ý là ít nhất 6 giờ, đặc biệt là ít nhất 12 giờ) trong đó đối tượng được phơi nhiễm với hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị tại cùng một thời điểm; nhưng việc dùng riêng rẽ cũng có thể dẫn đến pha điều trị trong đó trong khoảng thời gian nhất định (ví dụ, ít nhất 12 giờ, đặc biệt là ít nhất là một ngày) đối tượng được phơi nhiễm với chỉ một trong hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị. Việc dùng riêng rẽ đặc biệt chỉ các trường hợp trong đó ít nhất một trong số các thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị được đưa ra với tính chu kỳ về cơ bản là khác với việc dùng hàng ngày (như một hoặc hai lần mỗi ngày) (ví dụ, trong đó một thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị được đưa ra, ví dụ, một hoặc hai lần một ngày, và thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị còn lại được đưa ra, ví dụ, cách ngày, hoặc một lần một tuần hoặc ở các khoảng cách thời gian thậm chí còn dài hơn). Ví dụ, khi được sử dụng kết hợp với liệu pháp xạ trị, các chất đối kháng EP2/EP4 theo sáng chế có thể được sử dụng "riêng rẽ".

Việc dùng "trong một khoảng thời gian" trong sáng chế có nghĩa là việc dùng kế tiếp hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị tại các thời điểm khác nhau. Cụ thể là thuật ngữ này chỉ phương pháp dùng mà trong đó việc dùng toàn bộ một trong số các thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị được hoàn thành trước khi việc

dùng thành phần hoạt tính hoặc việc điều trị khác bắt đầu. Theo cách này, có thể dùng một trong số các thành phần hoạt tính và/hoặc việc điều trị trong vài tháng trước khi dùng (các) thành phần hoạt tính và/hoặc (các) việc điều trị còn lại.

Việc dùng "trong một khoảng thời gian" còn bao hàm các trường hợp mà trong đó hợp chất có công thức (I) sẽ được sử dụng trong việc điều trị mà bắt đầu sau khi kết thúc việc điều trị hóa trị liệu ban đầu (ví dụ liệu pháp hóa trị cảm ứng) và/hoặc xạ trị và/hoặc sau việc điều trị liệu pháp hướng đích, trong đó việc điều trị tùy ý này sẽ được kết hợp với việc điều trị hóa trị liệu và/hoặc xạ trị liệu tiếp/tiếp diễn và/hoặc kết hợp với việc điều trị liệu pháp hướng đích (ví dụ kết hợp với liệu pháp hóa trị củng cố, liệu pháp hóa trị tăng cường, liệu pháp hóa trị hỗ trợ, hoặc liệu pháp hóa trị duy trì; hoặc các phương pháp tương đương liệu pháp xạ trị của chúng); trong đó việc điều trị hóa trị liệu và/hoặc xạ trị liệu tiếp/tiếp diễn và/hoặc việc điều trị liệu pháp hướng đích này có thể là đồng thời, riêng rẽ, hoặc trong một khoảng thời gian theo nghĩa "không được đưa ra với cùng tính chu kỳ".

Các hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các phương án 1) đến 31) cũng là hữu dụng trong phương pháp điều biến đáp ứng miễn dịch ở đối tượng có khối u, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I); trong đó lượng hữu hiệu này tái hoạt hóa hệ miễn dịch trong khối u của đối tượng này; trong đó lượng hữu hiệu này đặc biệt là:

- chống lại sự phân cực của các đại thực bào kết hợp khối u thành các đại thực bào M2 thúc đẩy khối u; và/hoặc

- điều hòa giảm sự hoạt hóa, mở rộng và/hoặc chức năng tác động của các tế bào ức chế miễn dịch mà được tích tụ trong khối u (đặc biệt là các tế bào T điều hòa (Tregs) và/hoặc các tế bào ức chế có nguồn gốc tủy sống (MDSC)); và/hoặc

- điều hòa tăng sự biểu hiện IFN-γ và/hoặc TNF-α và/hoặc IL-12 và/hoặc IL-2 trong các tế bào miễn dịch như các tế bào tiêu diệt tự nhiên, các tế bào T, các tế bào đuôi gai và các đại thực bào (dẫn đến sự cảm ứng sự chết theo chương trình của các tế bào khối u và/hoặc kiềm chế sự sinh khối u); và/hoặc

- trực tiếp hoặc gián tiếp chống lại sự hoạt hóa bị ức chế, sự đáp ứng IL-2 và sự mở rộng của các tế bào T gây độc hại tế bào (nhờ đó giảm sự ức chế miễn dịch cục bộ).

Các hợp chất có công thức (I) như được xác định theo các phương án 1) đến 31) cũng là hữu dụng trong phương pháp giảm sự phát triển khối u và/hoặc giảm kích cỡ khối u ở đối tượng có khối u, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I); trong đó lượng hữu hiệu này điều hòa giảm sự hình thành mạch khối u (đặc biệt là bằng cách giảm sự di động và/hoặc sự sống sót tế bào nội mạc, và/hoặc bằng sự giảm sự biểu hiện của VEGF (yếu tố tăng trưởng nội mô mạch)); và/hoặc trong đó lượng hữu hiệu này làm giảm sự sống sót tế bào khối u và/hoặc cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào khối u (đặc biệt là thông qua sự ức chế sự truyền tín hiệu MAPK và PI3K/AKT).

Các hợp chất có công thức (I) như được xác định trong các phương án 1) đến 31) cũng là hữu dụng trong phương pháp điều biến đáp ứng miễn dịch ở đối tượng có khối u, bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I); trong đó lượng hữu hiệu này tái hoạt hóa hệ miễn dịch trong khối u của đối tượng này; trong đó lượng hữu hiệu này hoạt hóa tính độc hại tế bào và sự sản sinh xytokin của các tế bào tiêu diệt tự nhiên và/hoặc các tế bào T gây độc hại tế bào.

Ngoài ra, các ưu tiên và các phương án (phụ) được thể hiện cho các hợp chất có công thức (I) (cho bản thân các hợp chất này, các muối của chúng, các chế phẩm chứa các hợp chất này hoặc các muối của chúng, hoặc sử dụng các hợp chất này hoặc các muối của chúng, v.v.) sẽ áp dụng với những sửa đổi thích đáng về chi tiết cho các hợp chất có công thức (II) và công thức (III).

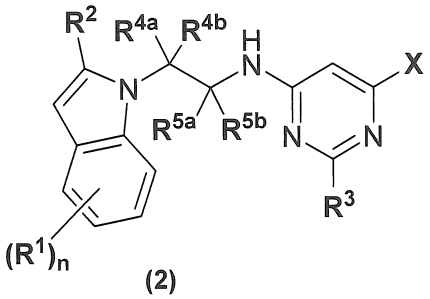
Điều chế các hợp chất có công thức (I):

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã được biết rõ trong tài liệu tham khảo, bằng các phương pháp được nêu dưới đây, bằng các phương pháp được nêu trong phần thí nghiệm dưới đây hoặc bằng các phương pháp tương tự. Điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi theo các phản ứng cụ thể hoặc dung môi được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi chuyên gia

trong lĩnh vực bằng các quy trình tối ưu hóa thông thường. Trong một số trường hợp, thứ tự thực hiện các sơ đồ phản ứng và/hoặc các bước phản ứng dưới đây có thể được thay đổi để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Trong trình tự chung của các phản ứng được nêu dưới đây, các nhóm chung R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} và Ar^1 là như được xác định cho công thức (I). Những chữ viết tắt khác được sử dụng ở đây được định nghĩa rõ rằng, hoặc như được định nghĩa trong phần thực nghiệm. Trong một số trường hợp, các nhóm chung R^1, R^2, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b} và Ar^1 có thể không thích hợp với tập hợp được minh họa trong các sơ đồ dưới đây và vì vậy sẽ cần sử dụng các nhóm bảo vệ (protecting group - PG). Việc sử dụng nhóm bảo vệ là đã biết trong lĩnh vực (xem ví dụ "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Nhằm mục đích như vậy, giả thiết rằng các nhóm bảo vệ như vậy có mặt khi cần thiết. Trong một số trường hợp, sản phẩm cuối có thể được biến đổi tiếp, ví dụ, bằng cách sử dụng các nhóm thế để tạo ra sản phẩm cuối mới. Việc sử dụng như vậy có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phản ứng khử, oxy hóa, alkyl hóa, axyl hóa, thủy phân và các phản ứng kết hợp ngang được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp thường đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Hợp chất thu được cũng có thể được chuyển hóa thành muối, đặc biệt là muối dược dụng theo cách thực chất đã biết.

Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được điều chế theo trình tự phản ứng chung được nêu dưới đây.

Thông thường là, các hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng giữa hợp chất có cấu trúc (2), trong đó X là clo, brom hoặc iot, và hợp chất có cấu trúc (3), trong đó M là axit boronic hoặc este boronic, trong phản ứng kết hợp ngang Suzuki điển hình, với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, hoặc CsF và chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ hoặc $Pd(OAc)_2$, trong dung môi như etanol, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường là ở nhiệt độ cao. Các khác, phản ứng kết hợp ngang Negishi có thể được thực hiện, nếu M là kẽm halogenua, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Phản ứng kết hợp ngang Stille cũng có thể được thực hiện, nếu M là gốc thiếc, điển hình là trimetyl-thiếc hoặc tributyl-thiếc, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF, dioxan hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao.

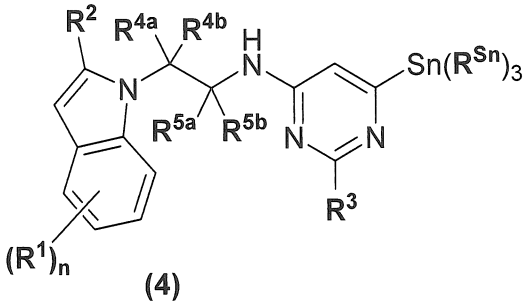


(2)

M-Ar^1

(3)

Cách khác, các hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng kết hợp Stille giữa hợp chất có cấu trúc (4), trong đó R^{Sn} điển hình là metyl hoặc n-butyl, với hợp chất có cấu trúc (5), trong đó X là iot, brom hoặc clo, với sự có mặt của chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF, dioxan hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao.

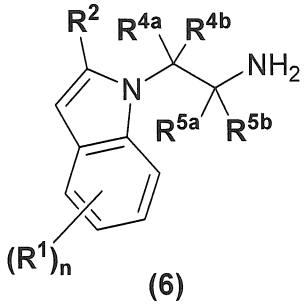


(4)

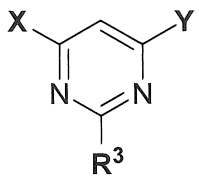
X-Ar^1

(5)

Các hợp chất có công thức (2) có thể được tạo thành bằng phản ứng thế thơm ái nhân giữa hợp chất có cấu trúc (6), trong đó X là Cl, Br hoặc I, và Y là Cl, Br, I hoặc F, và hợp chất có cấu trúc (7), với sự có mặt của bazơ như TEA, DIPEA hoặc K_2CO_3, trong dung môi như isopropanol, butanol, DMF hoặc THF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.



(6)



(7)

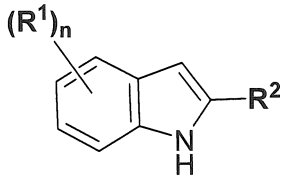
Các hợp chất có công thức (3) có thể thu được từ nguồn thương mại, hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu kỹ thuật, hoặc bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến. Dẫn xuất axit boronic có thể được tạo thành bằng phản ứng boryl hóa Miyaura, bằng cách kết hợp

ngang bis(pinacolato)diboron với aryl halogenua hoặc triflat, với sự có mặt của bazơ như kali axetat và chất xúc tác như $PdCl_2(dppf)$. Cách khác, dẫn xuất axit boronic có thể được tạo thành bằng chuỗi phản ứng lithi hóa/boryl hóa, thường là ở nhiệt độ thấp, sử dụng butyllithi hoặc lithi diisopropylamit làm bazơ, và tri-isopropylborat hoặc este pinacol isopropoxyboronat, trong dung môi như dietyl ete hoặc THF.

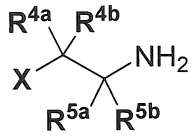
Các hợp chất có công thức (4) có thể được tạo thành bằng cách cho hợp chất có công thức (2) phản ứng với dẫn xuất stannan như hexametyl-thiếc hoặc hexabutyl-thiếc, với sự có mặt của chất xúc tác như $PdCl_2(PPh_3)_2$, đôi khi với phối tử như triphenylarsin, trong dung môi như dioxan, thường là ở nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức (5) có thể thu được từ các nguồn thương mại, hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu kỹ thuật, hoặc bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Các hợp chất có công thức (6) có thể thu được bằng phản ứng của indol có công thức (8) với hợp chất có cấu trúc (9), trong đó X là clo hoặc brom, với bazơ như natri hydroxit, với sự có mặt của tác nhân chuyển pha như tetrabutyl amoni hydro sulfat, trong dung môi như toluen, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.



(8)

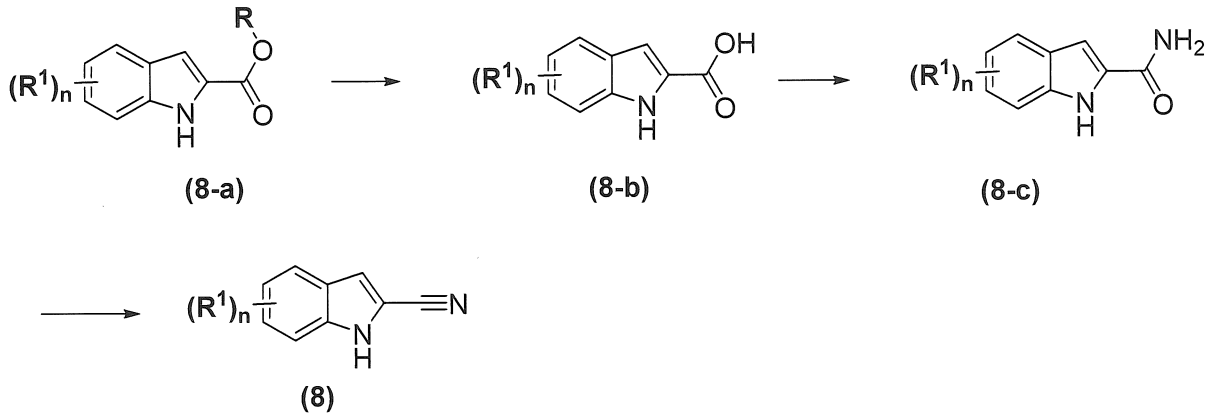


(9)

Cách khác, nhóm amino trong các hợp chất có công thức (9) có thể được bảo vệ, ví dụ bằng nhóm tert-butyloxycarbonyl, hoặc dưới dạng phtalimit. Sau đó X có thể là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, mesylat, tosylat hoặc triflat. Phản ứng với indol có công thức (8) có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ như NaH, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ thấp, hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Sự khử bảo vệ sau đó đối với nhóm amino tạo ra các hợp chất có công thức (6) có thể được thực hiện với axit như HCl 4N trong dioxan hoặc TFA trong dung môi như DCM trong trường hợp của nhóm bảo vệ tert-butyloxycarbonyl, với hydrazin trong dung môi như metanol hoặc etanol trong trường hợp nhóm bảo vệ phtalimit.

Các hợp chất indol có công thức (8) có thể thu được từ các nguồn thương mại, hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu kỹ thuật, hoặc bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

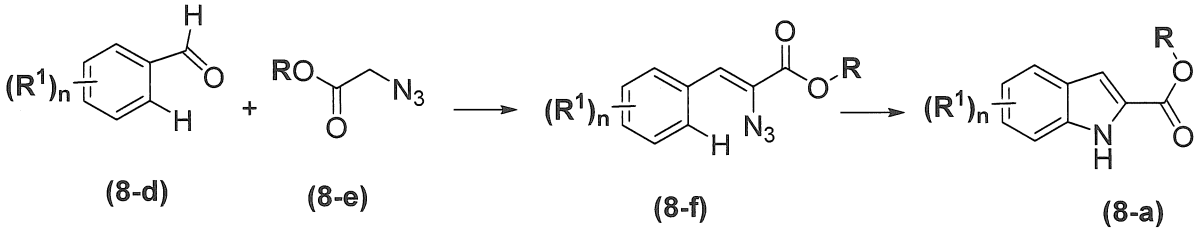
Nếu R^2 là nitril thì trình tự dưới đây có thể được áp dụng (sơ đồ 1). Gốc nitril có thể được tạo thành bằng cách khử nước amit bậc một tương ứng có công thức (8-c), bằng cách sử dụng, ví dụ, xyanuric clorua trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Amit bậc một có công thức (8-c) có thể được tạo thành bằng cách cho axit carboxylic tương ứng có công thức (8-b) phản ứng với chất phản ứng như thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, trong dung môi như DCM, cuối cùng là với lượng có tính xúc tác của DMF, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao, và sau đó cho clorua axit trung gian này phản ứng với dung dịch nước amoni hydroxit 25%, tốt hơn là ở nhiệt độ thấp. Axit carboxylic có công thức (8-b) có thể được tạo thành bằng cách thủy phân este có công thức (8-a), trong đó R là nhóm alkyl như metyl hoặc etyl, với bazơ như NaOH, hoặc KOH hoặc LiOH, trong dung môi như MeOH, EtOH, THF, hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.



Sơ đồ 1

Các hợp chất có công thức (8-a) có thể mua được từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc được tổng hợp theo các quy trình đã biết trong tài liệu kỹ thuật. Ví dụ, các hợp chất có công thức (8-a) có thể tổng hợp được bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp indol Hemetsberger-Knittel, như được nêu trong sơ đồ 2. Các dẫn xuất benzaldehyt có công thức (8-d) được phản ứng với alkyl azidoaxetat có công thức (8-e), trong đó R thường là metyl hoặc etyl, trong dung môi như MeOH hoặc EtOH, với sự có mặt của

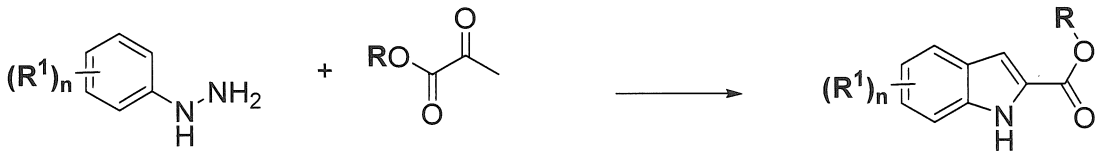
bazơ như natri metoxit hoặc natri etoxit, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Quy trình này tạo ra dẫn xuất có công thức (8-f), mà có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (8-a) khi được gia nhiệt ở nhiệt độ cao, trong dung môi như xylen.



(8-d) (8-e) (8-f) (8-a)

Sơ đồ 2

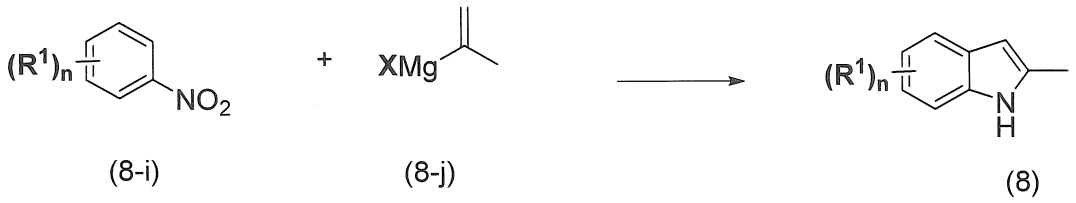
Các hợp chất có công thức (8-a) cũng có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp indol Fischer, như được nêu trong sơ đồ 3. Hợp chất hydrazin có công thức (8-g) có thể được phản ứng với dẫn xuất pyruvat có công thức (8-h), trong đó R điển hình là metyl hoặc etyl, trong dung môi như MeOH, EtOH, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường với sự có mặt của axit như axit axetic băng, axit clohydric, hoặc axit sulphuric, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao. Chất trung gian hydrazon có thể được tách, hoặc được chuyển hóa trực tiếp thêm thành indol có công thức (8-a), với sự có mặt của axit như axit polyphosphoric, axit clohydric, kẽm diclorua, axit para-toluensulfonic hoặc TFA, trong dung môi như toluen, etanol hoặc etylen glycol, hoặc nguyên chất, thường là ở nhiệt độ cao.



(8-g) (8-h) (8-a)

Sơ đồ 3

Các hợp chất có công thức (8), trong đó R^2 là nhóm metyl, có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp indol Bartoli (Sơ đồ 4), trong đó nitrobenzen có công thức (8-i) được phản ứng với isopropenylmagie halogenua có công thức (8-j), trong đó X là brom hoặc clo, trong dung môi như THF, thường là ở nhiệt độ thấp đến nhiệt độ trong phòng.

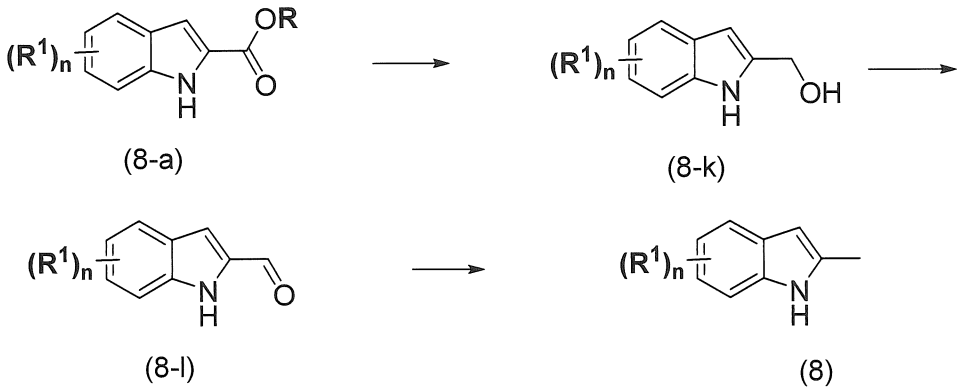


(8-i) (8-j) (8)

Sơ đồ 4

Cách khác, các hợp chất có công thức (8) có thể được tạo thành thông qua quy trình tổng hợp indol Fischer, trong đó hydrazin có công thức (VIII-g) có thể được phản ứng với axeton, để tạo thành hợp chất trung gian hydrazon tương ứng, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành indol có công thức (8), với sự có mặt của axit như axit polyphosphoric, axit clohydric, kẽm diclorua, axit para-toluensulfonic hoặc TFA, trong dung môi như toluen, EtOH hoặc etylen glycol, hoặc nguyên chất, thường ở nhiệt độ cao.

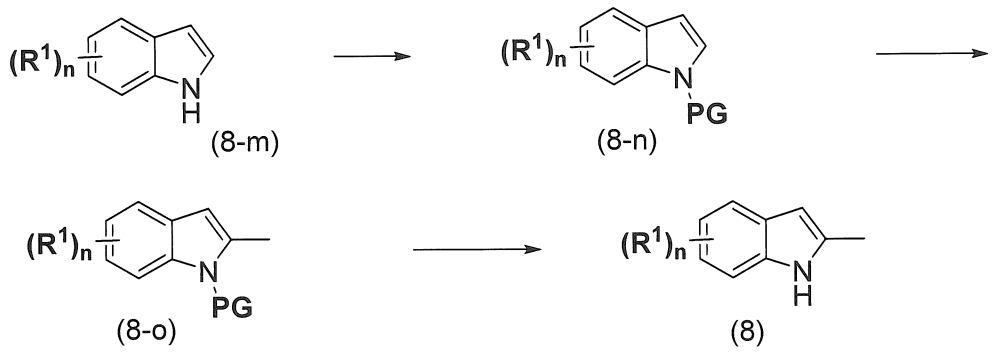
Cách khác, các hợp chất có công thức (8), trong đó R^2 là nhóm metyl, có thể thu được từ các hợp chất có công thức (8-a), như được nêu trong sơ đồ 5. Các dẫn xuất este có công thức (8-a) có thể được khử thành các dẫn xuất rượu tương ứng có công thức (8-k), sử dụng chất khử như $LiAlH_4$, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ thấp, nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao. Các dẫn xuất rượu có công thức (8-k) có thể được oxy hóa thành các dẫn xuất aldehyt tương ứng của chúng có công thức (8-l), sử dụng chất oxy hóa như mangan dioxit, trong dung môi như DCM, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao. Các aldehyt có công thức (8-l) có thể được khử thành các hợp chất có công thức (8) bằng cách sử dụng ví dụ sự cải biến Huang—Minlon của phản ứng khử Wolff—Kishner, bằng cách sử dụng hydrazin và KOH, trong dietylen glycol, ở nhiệt độ cao.



(8-a) (8-k) (8-l) (8)

Sơ đồ 5

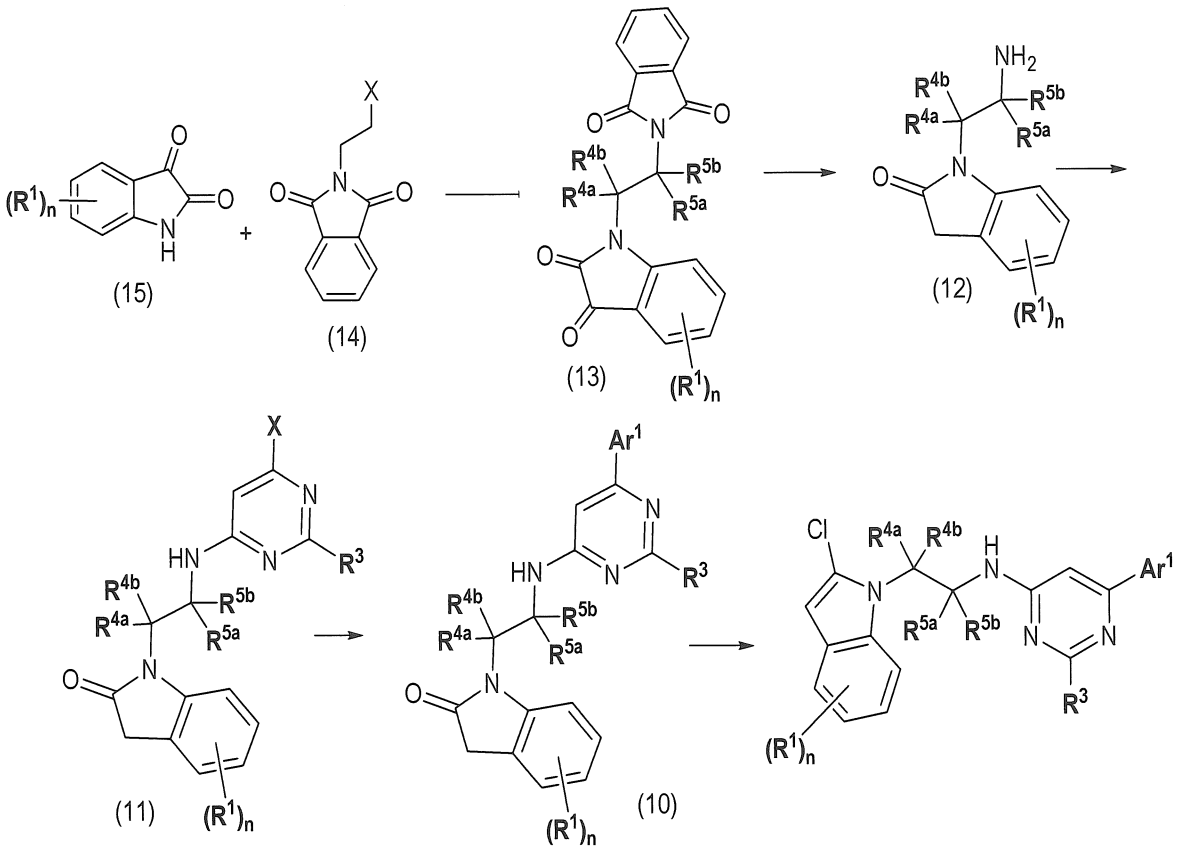
Cách khác, các hợp chất có công thức (8), trong đó R^2 là nhóm metyl, có thể thu được từ các hợp chất có công thức (8-m), mà có thể mua được từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc tổng hợp được bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu kỹ thuật hoặc bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến (Sơ đồ 6). Nguyên tử nitơ trong các hợp chất có công thức (8-m) có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ PG như nhóm tosyl, hoặc nhóm benzensulfonyl, bằng phản ứng với tosyl clorua hoặc benzensulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ như NaH, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ thấp, nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao. Sau đó, các hợp chất có công thức (8-n) có thể được phản ứng với bazơ như butyl lithi, trong dung môi như THF, tốt hơn là ở nhiệt độ thấp, và sau đó với chất metyl hóa, như iodometan, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ môi trường, để tạo thành hợp chất có công thức (8-o). Sau đó nhóm bảo vệ PG có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (8). Nếu PG là nhóm benzensulfonyl hoặc tosyl, phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH, thường là ở nhiệt độ cao, hoặc với chất phản ứng như tetrabutylamoni florua, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ cao.



Sơ đồ 6

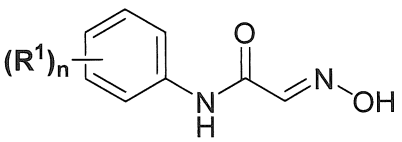
Trong một số trường hợp, các hợp chất có công thức (8) có thể còn được chuyển hóa, ví dụ, bằng các công đoạn xử lý các nhóm thế để tạo ra hợp chất mới có công thức (8). Các công đoạn này có thể gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khử, oxy hóa, alkyl hóa, axyl hóa, thủy phân và các phản ứng kết hợp ngang được xúc tác bởi kim loại chuyển tiếp mà thường đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là nhóm clo, có thể được tổng hợp bằng cách clo hóa oxindol tương ứng có công thức (10) (Sơ đồ 7), với sự có mặt của chất clo hóa như phospho oxyclorua, tốt hơn là ở nhiệt độ cao. Tiếp theo, các hợp chất có công thức (10) có thể được tổng hợp bằng phản ứng kết hợp ngang Suzuki của hợp chất có công thức (11) với dẫn xuất axit aryl boronic có công thức (3), trong đó M là axit boronic hoặc este boronic, với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, hoặc CsF và chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ hoặc $Pd(OAc)_2$, trong dung môi như EtOH, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường là ở nhiệt độ cao. Các hợp chất có công thức (11) có thể được tổng hợp bằng phản ứng thế thơm ái nhân của hợp chất có cấu trúc (6), trong đó X là Cl, Br hoặc I, và Y là Cl, Br, I hoặc F, với hợp chất có cấu trúc (12), với sự có mặt của bazơ như TEA, DIPEA hoặc K_2CO_3, trong dung môi như isopropanol, butanol, DMF hoặc THF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Các hợp chất có công thức (12) có thể được tạo thành bằng phản ứng khử của các hợp chất có công thức (13) với chất phản ứng như hydrazin, trong dung môi như etanol, thường là ở nhiệt độ cao. Các hợp chất có công thức (13) có thể được tổng hợp bằng phản ứng của các hợp chất có công thức (14), trong đó X là nhóm rời chuyển như brom hoặc clo, với hợp chất có công thức (15), với sự có mặt của bazơ như NaH, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ thấp, hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.

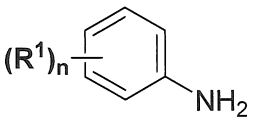


Sơ đồ 7

Các hợp chất có công thức (15) có thể được tổng hợp bằng phản ứng của hợp chất có công thức (16) với axit mạnh như ví dụ axit sulphuric đặc, tốt hơn là ở nhiệt độ cao.



(16)

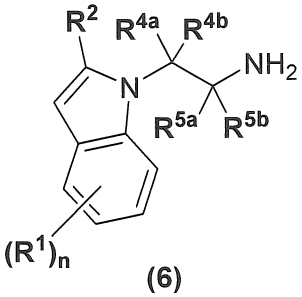


(17)

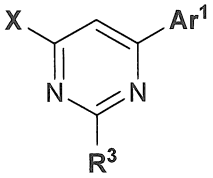
Các hợp chất có công thức (16) có thể được tổng hợp bằng cách cho anilin có công thức (17) phản ứng với axit như axit clohydric đặc, trong dung môi như nước, cùng với chloral hydrat, natri sulphat và hydroxylamin, tốt hơn là ở nhiệt độ cao.

Cách khác, các hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách thực hiện các bước phản ứng và/hoặc các sơ đồ phản ứng đã được mô tả theo trật tự khác. Ví dụ, các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo thành bằng phản ứng của hợp chất có công thức (6) với hợp chất có công thức (18), với sự có mặt của bazơ như TEA, DIPEA, hoặc K_2CO_3, trong dung môi như EtOH, isopropanol, butanol hoặc DMF, tốt hơn là ở nhiệt độ cao. Cách khác, các hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp bằng cách cho

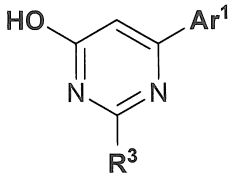
hợp chất có công thức (6) phản ứng với hợp chất có công thức (19), với sự có mặt của chất kết hợp như (Benzotriazol-1-yloxy)-tris(dimetylamino)-phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yl-oxy)-tripyrolidino-phosphoni hexaflophosphat (PyBOP) hoặc hexacloxyclotriphosphazen, với sự có mặt của bazơ như DBU, DIPEA hoặc TEA trong dung môi như THF, MeCN hoặc DMF, ở nhiệt độ thấp, hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.



(6)



(18)

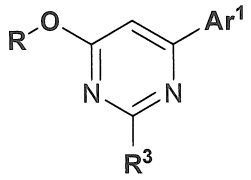


(19)

Các hợp chất có công thức (18) có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (7), trong đó X và Y là clo, brom hoặc iot, với hợp chất có công thức (3), trong đó M là axit boronic hoặc este boronic, trong phản ứng kết hợp ngang Suzuki điển hình, với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, hoặc CsF và chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ hoặc $Pd(OAc)_2$, trong dung môi như etanol, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường là ở nhiệt độ cao. Cách khác, phản ứng kết hợp ngang Negishi có thể được thực hiện, khi M là kẽm halogenua, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Phản ứng kết hợp ngang Stille cũng có thể được thực hiện, khi M là gốc thiếc, điển hình là trimetyl-thiếc hoặc tributyl-thiếc, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF, dioxan hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức (19) có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (7), trong đó X là clo, brom hoặc iot, và Y là hydroxyl, với hợp chất có công thức (3), trong đó M là axit boronic hoặc este boronic, trong phản ứng kết hợp ngang Suzuki điển hình, với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, hoặc CsF và chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ hoặc $Pd(OAc)_2$, trong dung môi như etanol, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường là ở nhiệt độ cao. Cách khác, phản ứng kết hợp ngang Negishi có thể được thực hiện, khi M là kẽm halogenua, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng

hoặc ở nhiệt độ cao. Phản ứng kết hợp ngang Stille cũng có thể được thực hiện, khi M là gốc thiếc, thường là trimetyl-thiếc hoặc tributyl-thiếc, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF, dioxan hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao. Cách khác, hợp chất có công thức (19) có thể được tạo thành bằng cách phân cắt alkoxy của hợp chất có công thức (20), trong đó R là nhóm alkyl như metyl, etyl hoặc benzyl, trong điều kiện axit, như HCl trong dung môi như dioxan, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.

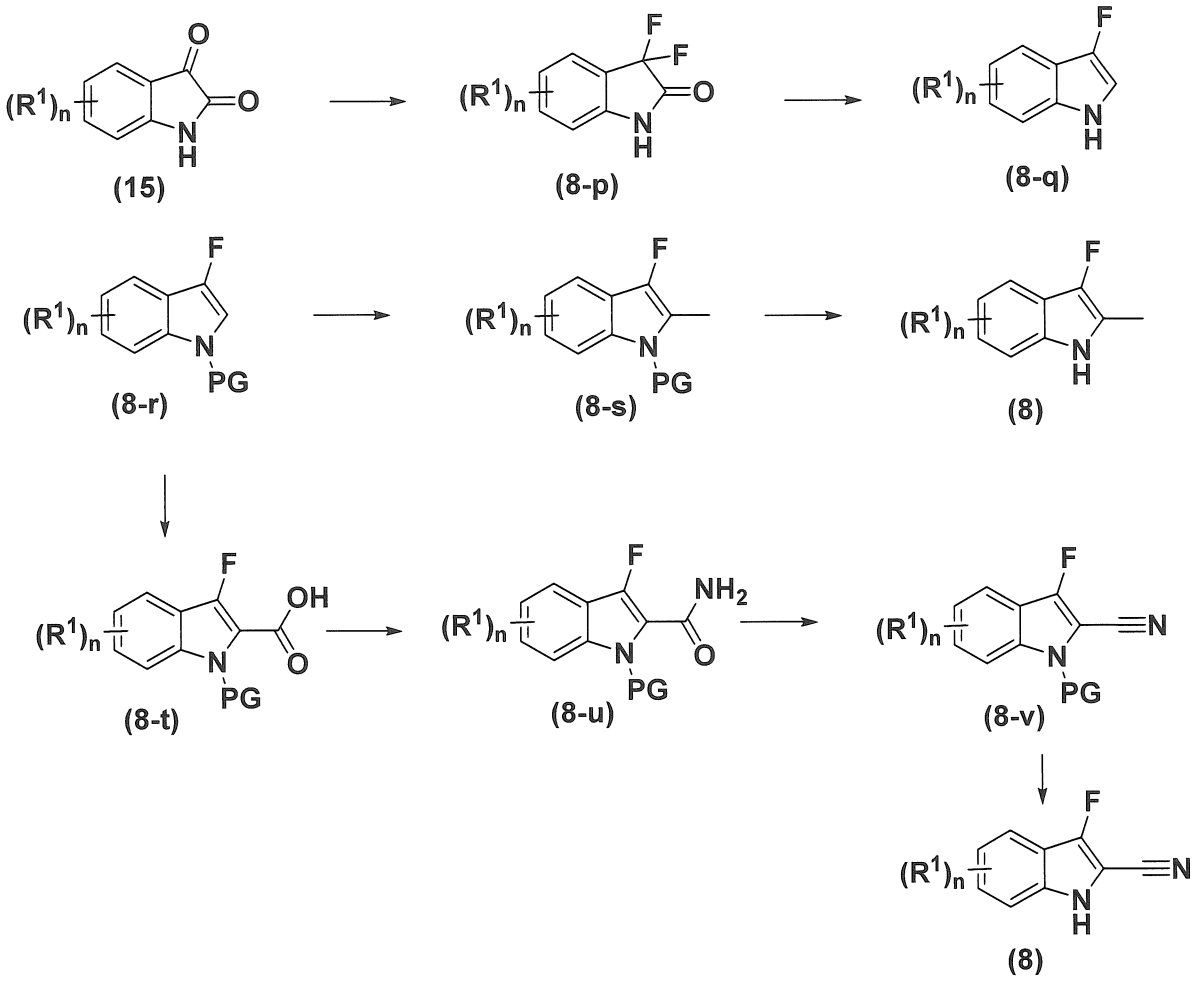


(20)

Các hợp chất có công thức (20) có thể được tổng hợp bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (7), trong đó X là clo, brom hoặc iot, và Y là nhóm alkoxy, điển hình là metoxy hoặc etoxy, với hợp chất có công thức (3), trong đó M là axit boronic hoặc este boronic, trong phản ứng kết hợp ngang Suzuki điển hình, với sự có mặt của bazơ như K_2CO_3, Cs_2CO_3, Na_2CO_3, K_3PO_4, hoặc CsF và chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(dppf)$ hoặc $Pd(OAc)_2$, trong dung môi như etanol, THF, nước, hoặc hỗn hợp của chúng, thường là ở nhiệt độ cao. Cách khác, phản ứng kết hợp ngang Negishi có thể được thực hiện, khi M là kẽm halogenua, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Phản ứng kết hợp ngang Stille cũng có thể được thực hiện, khi M là gốc thiếc, điển hình là trimetyl-thiếc hoặc tributyl-thiếc, với chất xúc tác như $Pd(PPh_3)_4$, trong dung môi như THF, dioxan hoặc DMF, ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức (8), trong đó R^1 là nguyên tử flo ở vị trí 3 và R^2 là metyl, có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng trình tự được mô tả trong Sơ đồ 8. Hợp chất có công thức (15) có thể được flo hóa với chất flo hóa như dietyl aminosulfur triflorua (DAST) trong dung môi như DCM, ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ trong phòng. Hợp chất có công thức (8-p) thu được có thể được khử với chất khử như boran, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất có công thức (8-q). Nguyên tử nitơ trong các hợp chất có công thức (8-q) có thể được bảo

vệ bằng nhóm bảo vệ PG như nhóm tosyl, hoặc nhóm benzensulfonyl, bằng phản ứng với tosyl clorua hoặc benzensulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ như NaH, trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ thấp, nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ cao. Sau đó, các hợp chất có công thức (8-r) có thể được phản ứng với bazơ như butyl lithi, trong dung môi như THF, tốt hơn là ở nhiệt độ thấp, và sau đó với chất metyl hóa, như iodometan, ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất có công thức (8-s). Sau đó nhóm bảo vệ PG có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (8). Nếu PG là nhóm benzensulfonyl hoặc tosyl thì phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH, thường là ở nhiệt độ cao, hoặc với chất phản ứng như tetrabutylamoni florua, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ cao. Cách khác, các hợp chất có công thức (8-r) sau đó có thể được phản ứng với bazơ như butyl lithi, trong dung môi như THF, tốt hơn là ở nhiệt độ thấp, và sau đó với nguồn axit carboxylic, như cacbon dioxit, ở nhiệt độ thấp hoặc nhiệt độ trong phòng, để tạo ra hợp chất có công thức (8-t). Amit bậc một có công thức (8-u) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất có công thức (8-t) phản ứng với chất phản ứng như thionyl clorua, oxalyl clorua hoặc carbonyl di-imidazol (CDI), trong dung môi như DCM, cuối cùng là với lượng có tính xúc tác của DMF, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao, và sau đó cho chất trung gian clorua axit phản ứng với dung dịch nước amoni hydroxit 25%, tốt hơn là ở nhiệt độ thấp. Gốc nitril trong hợp chất có công thức (8-v) có thể được tạo ra bằng cách khử nước amit bậc một tương ứng có công thức (8-u), bằng cách sử dụng, ví dụ, xyanuric clorua trong dung môi như DMF, ở nhiệt độ thấp hoặc ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Sau đó nhóm bảo vệ PG có thể được loại bỏ để tạo ra hợp chất có công thức (8). Nếu PG là nhóm benzensulfonyl hoặc tosyl thì phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ như NaOH trong dung môi như MeOH, thường là ở nhiệt độ cao, hoặc với chất phản ứng như tetrabutylamoni florua, trong dung môi như THF, ở nhiệt độ cao.



Sơ đồ 8

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được cung cấp để minh họa sáng chế. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Phần thực nghiệm

I. Phần hóa học

Tất cả các nhiệt độ được nêu là °C. Các nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường được sử dụng như nhận được mà không tinh chế thêm. Trừ khi được nêu rõ theo cách khác, tất cả các phản ứng đều được thực hiện trong đồ thủy tinh được làm khô trong tủ sấy trong khí quyển nitơ. Các hợp chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel hoặc bằng phương pháp HPLC điều chế. Các hợp chất được mô tả trong

sáng chế được đặc trưng bằng dữ liệu LC-MS (thời gian lưu t_R được nêu dưới đơn vị phút; trọng lượng phân tử thu được từ phổ khối được nêu dưới đơn vị g/mol) sử dụng các điều kiện được liệt kê dưới đây. Trong trường hợp mà các hợp chất theo sáng chế ở dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân cấu tạo, đặc biệt là hữu hình trong phổ LC-MS của chúng, thời gian lưu của dạng cấu tạo chiếm lượng nhiều nhất được nêu. Trong một số trường hợp, các hợp chất được phân ly sau khi tinh chế dưới dạng muối amoni tương ứng (*1), hoặc muối của axit formic tương ứng (*2); thì các hợp chất này được đánh dấu tương ứng.

Thiết bị LC-MS phân tích:

Bơm HPLC: Bơm gradien nhị phân, Agilent G4220A hoặc loại tương đương

Bộ lấy mẫu tự động: Gilson LH215 (với bộ tiêm Gilson 845z) hoặc loại tương đương

Ngăn cột: Dionex TCC-3000RS hoặc loại tương đương

Bộ khử khí: Dionex SRD-3200 hoặc loại tương đương

Bơm xử lý: Dionex HPG-3200SD hoặc loại tương đương

Bộ dò DAD: Agilent G4212A hoặc loại tương đương

Bộ dò MS: Bộ phân tích khối lượng bốn cực đơn, Thermo Finnigan MSQPlus hoặc loại tương đương

Bộ dò ELS: Sedere SEDEX 90 hoặc loại tương đương

LC-MS với điều kiện axit

Phương pháp A: Cột: Zorbax SB-aq (3,5 µm, 4,6 x 50 mm). Điều kiện: MeCN [dung môi rửa giải A]; nước + 0,04% TFA [dung môi rửa giải B]. Gradien: 95% B → 5% B trong 1,5 phút (lưu lượng: 4,5 mL/phút). Dò: UV/Vis + MS.

Phương pháp B: Cột: Waters XBridge C18 (2,5 µm, 4,6 x 30 mm). Điều kiện: MeCN [dung môi rửa giải A]; nước + 0,04% TFA [dung môi rửa giải B]. Gradien: 95% B → 5% B trong 1,5 phút (lưu lượng: 4,5 mL/phút). Dò: UV/Vis + MS.

Phương pháp C: Waters Acquity Binary, Solvent Manager, MS: Bộ dò Waters SQ, DAD: Bộ dò Acquity UPLC PDA, ELSD: Acquity UPLC ELSD. Cột: Acquity

UPLC BEH C_{18} 1,7 µm 2,1x50 mm của Waters, được điều chỉnh nhiệt độ bằng thiết bị kiểm soát cột Acquity UPLC ở 60°C. Các dung môi rửa giải: H_2O + 0,05% TFA; B2: MeCN + 0,045% TFA. Phương pháp: Gradien: 2% B 98% B trong 2,0 phút. Lưu lượng: 1,2 mL/phút. Dò: UV 214nm và ELSD, và MS, t_R được nêu dưới đơn vị phút.

LC-MS với điều kiện bazơ

Phương pháp D: Cột: Ascentis 2,1*50mm 5µm, các dung môi rửa giải: A:H_2O+0,05% NH_4OH, B: MeCN, Phương pháp: 5%B đến 95%B trong 1,1 phút, lưu lượng 1,8ml/phút, Dò UV: 214nm

Phương pháp E: Cột: Waters BEH C_{18}, 3,0 x 50mm, 2,5µm, Các dung môi rửa giải: A: Nước/NH3 [c(NH_3) = 13 mmol/l], B: MeCN, Phương pháp: 5%B đến 95%B trong 1,2phút, lưu lượng 1,6ml/phút, Dò UV: 214nm

Phương pháp F: Cột: Agilent Zorbax Extend C_{18}, 4,6 x 50mm, 5µm, Các dung môi rửa giải: A: Nước/NH_3 [c(NH_3) = 13 mmol/l], B: MeCN, Phương pháp: 5%B đến 95%B trong 0,75 phút; lưu lượng 4,5ml/phút, Dò UV: 214nm

Thiết bị HPLC điều chế:

Bơm HPLC Gilson 333/334 được lắp bộ khử khí Gilson LH215, Dionex SRD-3200,

Bơm xử lý Dionex ISO-3100A, bộ dò Dionex DAD-3000 DAD, bộ dò MS máy phân tích khối lượng bốn cực đơn, Thermo Finnigan MSQ Plus, bộ tách dòng MRA100-000, bộ dò Polymer Laboratories PL-ELS1000 ELS

HPLC điều chế với điều kiện bazơ

Cột: Waters XBridge (10 µm, 75 x 30 mm). Điều kiện: MeCN [dung môi rửa giải A]; nước + 0,5% NH_4OH (dung dịch nước 25%) [dung môi rửa giải B]; Gradien xem bảng (lưu lượng: 75 mL/phút), phần trăm bắt đầu dung môi rửa giải A (x) được xác định tùy thuộc vào độ phân cực của hợp chất được tinh chế. Dò: UV/Vis + MS

Bảng 1

t (phút)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6

Dung môi rửa giải A (%)	x	x	95	95	x	x
Dung môi rửa giải B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

HPLC điều chế với điều kiện axit

Cột: Waters Atlantis T3 (10 µm, 75 x 30 mm). Điều kiện: MeCN [dung môi rửa giải A]; nước + 0,5% HCO_2H [dung môi rửa giải B]; Gradien xem Bảng 2 (lưu lượng: 75 mL/phút), phần trăm bắt đầu dung môi rửa giải A (x) được xác định tùy thuộc vào độ phân cực của hợp chất được tinh chế. Dò: UV/Vis + MS

Bảng 2

Thời gian (phút)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Dung môi rửa giải A (%)	x	x	95	95	x	x
Dung môi rửa giải B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Các chữ viết tắt (như được sử dụng trên hoặc dưới đây):

aq.	chứa nước
atm	atmosphe
d	ngày
DCM	diclometan
DIPEA	diisopropyl-etylamin, bazơ Hünig
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen
Et	etyl
Et_2O	dietylete

EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
Ex.	Ví dụ
FC	sắc ký nhanh trên silicagel
h	giờ
hept	heptan
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
HV	điều kiện chân không cao (high vacuum)
^{i}Bu	isobutyl
^{i}Pr	isopropyl
LC-MS	sắc ký lỏng-phổ khối (liquid chromatography – mass spectrometry)
Lit.	tài liệu kỹ thuật (Literature)
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
mL	mililit
min	phút
MW	vi sóng
^{n}Pr	n-propyl
OAc	axetat
Pd_2dba_3	Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)
$Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$	phức hợp [1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen]diclopaladi (II) với diclometan
Ph	phenyl
PPh_3	triphenyl phosphin

prep.	Điều chế (Preparative)
rac	raxemic
RM	hỗn hợp phản ứng (reaction mixture)
RT	nhiệt độ trong phòng (room temperature)
s	giây
sat.	bão hòa (nếu không thể hiện cách khác: sat. aq.)
tBu	tert-butyl = tertiary butyl
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography)
tosyl	p-toluen-sulfonyl
t_R	thời gian lưu (retention time)
triflat	triflometansulfonat

A- Điều chế các tiền chất và các hợp chất trung gian

A.1. Tổng hợp các dẫn xuất pyrimidin halogenua có công thức (III)

A.1.1. 6-Clo-N-(2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Bổ sung 2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (3,68 g, 21,1 mmol) và TEA (3,08 mL, 22,2 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-diclopyrimidin (3,00 g, 20,1 mmol) trong 2-propanol (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 2 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Tách các lớp và chiết lớp nước thêm một lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không để thu sản phẩm mong muốn dưới dạng bột màu vàng (5,45 g, 94%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; $[M+H]^+$ = 287,13.

A.1.1.1. 2-(2-Metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Bổ sung 2-cloetylamin hydroclorua (17,4 g, 150 mmol), NaOH mới được tạo thành bột (21,00 g, 525 mmol) và tetrabutyl amoni hydro sulfat (2,037 g, 6 mmol) vào dung dịch chứa 2-metylindol (10,04 g, 75 mmol) trong toluen (200 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt để hồi lưu và khuấy trong 17 giờ. Sau đó nó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc qua giấy lọc. Cặn được nghiền hai lần bằng toluen, và lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng FC, sử dụng gradient DCM/MeOH từ 100:0 đến 95:5. Sau khi cô sản phẩm chứa các phân đoạn, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (13,2 g, 99%) dưới dạng nhựa màu vàng: LC-MS A: t_R = 0,54 phút; $[M+H]^+$ = 175,31.

Tương tự như ví dụ A.1.1., các halo-pyrimidin dưới đây được điều chế:

A.1.2. 6-Clo-N-(2-(4-clo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-clo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 320,99.

A.1.2.1. 2-(4-Clo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-clo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 209,12.

A.1.3. 6-Clo-N-(2-(2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,90 phút; $[M+H]^+$ = 301,09.

A.1.3.1. 2-(2,4-Dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,58 phút; $[M+H]^+$ = 189,25.

A.1.4. 6-Clo-N-(2-(6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 319,21.

A.1.4.1. 2-(6-Flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 phút; $[M+H]^+$ = 207,33.

A.1.5. 6-Clo-N-(2-(7-clo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 334,93.

A.1.5.1. 2-(7-Clo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-2,5-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 222,97.

A.1.6. 6-Clo-N-(2-(7-clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 335,04.

A.1.6.1. 2-(7-Clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 222,93.

A.1.7. 6-Clo-N-(2-(7-flo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; $[M+H]^+$ = 319,02.

A.1.7.1. 2-(7-Flo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-2,5-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 207,17.

A.1.8. 6-Clo-N-(2-(7-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; $[M+H]^+$ = 319,08.

A.1.8.1. 2-(7-Flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 phút; $[M+H]^+$ = 207,17.

A.1.9. 6-Clo-N-(2-(4,7-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,7-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,98 phút; $[M+H]^+$ = 355,06.

A.1.9.1. 2-(4,7-Diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,7-diclo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 phút; $[M+H]^+$ = 243,04.

A.1.10. 6-Clo-N-(2-(4,7-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,7-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 323,09.

A.1.10.1. 2-(4,7-Diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,7-diflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 211,14.

A.1.11. 6-Clo-N-(2-(5,7-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5,7-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 322,95.

A.1.11.1. 2-(4,7-Diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5,7-diflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 211,13.

A.1.12. 6-Clo-N-(2-(6,7-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6,7-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 355,03.

A.1.12.1. 2-(6,7-Diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6,7-diclo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 phút; $[M+H]^+$ = 243,05.

A.1.13. 6-Clo-N-(2-(5-clo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5-clo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,95 phút; $[M+H]^+$ = 339,13.

A.1.13.1. 2-(5-Clo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5-clo-7-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 227,01.

A.1.14. 6-Clo-N-(2-(4,5-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,5-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 324,42.

A.1.14.1. 2-(4,5-Diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,5-diflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 phút; $[M+H]^+$ = 211,13.

A.1.15. 6-Clo-N-(2-(4-clo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-clo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,95 phút; $[M+H]^+$ = 339,02.

A.1.15.1. 2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-clo-7-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 phút; $[M+H]^+$ = 227,10.

A.1.16. 6-Clo-N-(2-(4,6-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,6-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 354,85.

A.1.16.1. 2-(4,6-Diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,6-diclo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,66 phút; $[M+H]^+$ = 243,00.

A.1.17. 6-Clo-N-(2-(4-clo-6-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-clo-6-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 338,94.

A.1.17.1. 2-(4-Clo-6-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-clo-6-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 227,04.

A.1.18. 6-Clo-N-(2-(4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,86 phút; $[M+H]^+$ = 317,07.

A.1.18.1. 2-(4-Metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,54 phút; $[M+H]^+$ = 205,34.

A.1.19. 6-Clo-N-(2-(6-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,86 phút; $[M+H]^+$ = 317,34.

A.1.19.1. 2-(6-Metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,56 phút; $[M+H]^+$ = 205,19.

A.1.20. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-2-metyl-1H-indol-4-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 1-(2-aminoetyl)-7-flo-2-metyl-1H-indol-4-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; $[M+H]^+$ = 330,07.

A.1.20.1. 1-(2-Aminoetyl)-7-flo-2-metyl-1H-indol-4-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-2-metyl-1H-indol-4-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,55 phút; $[M+H]^+$ = 218,13.

A.1.21. 6-Clo-N-(2-(4,5,7-triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,5,7-triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; $[M+H]^+$ = 340,99.

A.1.21.1. 2-(4,5,7-Triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,5,7-triflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 229,13.

A.1.22. 6-Clo-N-(2-(7-clo-5-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-5-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,98 phút; $[M+H]^+$ = 354,28.

A.1.22.1. 2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-5-flo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 phút; $[M+H]^+$ = 241.14.

A.1.23. 6-Clo-N-(2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 335,02.

A.1.23.1. 2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,57 phút; $[M+H]^+$ = 223,13.

A.1.24. 6-Clo-N-(2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; $[M+H]^+$ = 350,97.

A.1.24.1. 2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 239,11.

A.1.25. 6-Clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 335,04.

A.1.25.1. 2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,56 phút; $[M+H]^+$ = 223,10.

A.1.26. 6-Clo-N-(2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 335,00.

A.1.26.1. 2-(7-Flo-5-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-5-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,57 phút; $[M+H]^+$ = 223,11.

A.1.27. 6-Clo-N-(2-(5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,86 phút; $[M+H]^+$ = 335,09.

A.1.27.1. 2-(5-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,55 phút; $[M+H]^+$ = 222,99.

A.1.28. 6-Clo-N-(2-(4-flo-7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-flo-7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 335,13.

A.1.28.1. 2-(4-Flo-7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-flo-7-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 223,08.

A.1.29. 6-Clo-N-(2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,88 phút; $[M+H]^+$ = 331,1.

A.1.29.1. 2-(4-Metoxy-2,7-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-metoxy-2,7-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,57 phút; $[M+H]^+$ = 219,17.

A.1.30. 6-Clo-N-(2-(7-clo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; $[M+H]^+$ = 321,17

A.1.30.1. 2-(7-Clo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,58 phút; $[M+H]^+$ = 209,24.

A.1.31. 6-Clo-N-(2-(7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,88 phút; $[M+H]^+$ = 305,11

A.1.31.1. 2-(7-Flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,58 phút; $[M+H]^+$ = 193,27.

A.1.32. 6-Clo-N-(2-(2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 301,18.

A.1.32.1. 2-(2,5-Dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2,5-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 189,32.

A.1.33. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-2-metyl-1H-indol-7-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 1-(2-aminoetyl)-2-metyl-1H-indol-7-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,86 phút; $[M+H]^+$ = 312,10.

A.1.33.1. 1-(2-Aminoetyl)-2-metyl-1H-indol-7-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-metyl-1H-indol-7-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,55 phút; $[M+H]^+$ = 200,19.

A.1.34. 6-Clo-N-(2-(4-etyl-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-etyl-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 315,11.

A.1.34.1. 2-(4-Etyl-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-etyl-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 203,24.

A.1.35. 6-Clo-N-(2-(2,4,7-trimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(2,4,7-trimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 315,00.

A.1.35.1. 2-(2,4,7-Trimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2,4,7-trimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 phút; $[M+H]^+$ = 203,21.

A.1.36. 6-Clo-N-(2-(7-clo-4-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-4-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 338,84.

A.1.36.1. 2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-4-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 227,06.

A.1.37. 6-Clo-N-(2-(5,7-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5,7-diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,98 phút; $[M+H]^+$ = 356,89.

A.1.37.1. 2-(5,7-Diclo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5,7-diclo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 phút; $[M+H]^+$ = 243,01.

A.1.38. 6-Clo-N-(2-(7-clo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 338,87.

A.1.38.1. 2-(7-Clo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-5-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 227,04.

A.1.39. 6-Clo-N-(2-(7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 317,28.

A.1.39.1. 2-(7-Metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,81 phút; $[M+H]^+$ = 205,18.

A.1.40. 6-Clo-N-(2-(7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 317,28.

A.1.40.1. 2-(7-Metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,81 phút; $[M+H]^+$ = 205,18.

A.1.41. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(2-xyano-1H-indol-1-yl)etan-1-aminium 2,2,2-trifloaxetat; LC-MS A: t_R = 0,85 phút; $[M+H]^+$ = 298,05.

A.1.41.1. 2-(2-Xyano-1H-indol-1-yl)etan-1-aminium 2,2,2-trifloaxetat

Dung dịch tert-butyl (2-(2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (2,08 g, 6,56 mmol) trong DCM (20 mL) được xử lý với TFA (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được nghiền ba lần trong Et_2O, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be (1,56 g, 81%). LC-MS A: t_R = 0,82 phút; $[M+H]^+$ = 186,25.

A.1.41.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

NaH (0,27 g, 6,75 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 1H-indol-2-carbonitril (0,80 g, 5,63 mmol) trong DMF (25 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch chứa N-Boc-2-bromoetyl-amin (1,30 g, 5,63 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung vào từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lên 85°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 17 giờ, sau đó được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa Et_2O và H_2O. Lớp nước được chiết lại bằng Et_2O (x3). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; $[M+H\text{-Boc}]^+$ = 186,27.

A.1.42. 6-Clo-N-(2-(5,6,7-triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5,6,7-triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; $[M+H]^+$ = 341,00.

A.1.42.1. 2-(5,6,7-Triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5,6,7-triflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,60 phút; $[M+H]^+$ = 229,14.

A.1.42.2. 5,6,7-Triflo-2-metyl-1H-indol (phản ứng Bartoli)

Dung dịch isopropenylmagie bromua (0,5M trong THF, 225 mL, 112 mmol) được làm lạnh ở -50°C. Dung dịch chứa 2,3,4-triflonitrobenzen (6,28 g, 35,5 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung từng giọt trong 30 phút. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở -50°C trong 1 giờ. Bổ sung từng giọt của 100 mL dung dịch amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng ở -40°C trước khi để hỗn hợp này ấm đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng 100 mL nước và chiết bằng Et_2O, sau đó làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Vật chất thô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan / EtOAc 1:0 đến 95:5, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng màu vàng (2,26 g, 34%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; không ion hóa.

A.1.43. 6-Clo-N-(2-(7-clo-4,5-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-4,5-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 357,03.

A.1.43.1. 2-(7-Clo-4,5-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-4,5-diflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 245,10.

A.1.43.2. 7-Clo-4,5-Diflo-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 2-clo-4,5-diflonitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.1.44. 6-Clo-N-(2-(4,7-diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,7-diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,99 phút; $[M+H]^+$ = 372,97.

A.1.44.1. 2-(4,7-Diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,7-diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 phút; $[M+H]^+$ = 261,07.

A.1.44.2. 4,7-Diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1,4-diclo-2-flo-5-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,93 phút; không ion hóa.

A.1.45. 6-Clo-N-(2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 337,12.

A.1.45.1. 2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6,7-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 phút; $[M+H]^+$ = 225,23.

A.1.45.2. 6,7-Diflo-2,4-dimetyl-1H-indol

Bổ sung từng giọt metyl-kẽm clorua (dung dịch 2,0M trong, 5,3 mL, 16,6 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-6,7-diflo-2-metyl-1H-indol (1,36 g, 5,53 mmol) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (169 mg, 0,332 mmol) trong THF (12 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Sau đó nó được phân bố giữa HCl 2N (25 mL) và DCM. Lớp nước được chiết lại bằng DCM. Lớp hữu có được làm khô bằng $MgSO_4$, cô và tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/EtOAc 100:0 đến 97:3. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

này dưới dạng dầu màu vàng (0,573 g, 57%); LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]+ = 182,32.

A.1.45.3. 4-Bromo-6,7-diflo-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 5-bromo-1,2-diflo-3-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; không ion hóa.

A.1.46. 6-Clo-N-(2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 353,08.

A.1.46.1. 2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 241,19.

A.1.46.2. 6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Bổ sung natri metoxit (5,4M trong MeOH, 9,45 mL, 50,9 mmol) và đồng(I) iodua (1,938 g, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-6,7-diflo-2-metyl-1H-indol (1,69 g, 5,09 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút trong lò vi sóng. Sau đó nó được lọc qua xelit và rửa bằng DCM. Dịch lọc được rửa bằng nước, pha nước được chiết hai lần bằng DCM và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng cách sử dụng Heptan/EtOAc 100:0 đến 93:7. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (0,52 g, 48%); LC-MS A: t_R = 0,59 phút; [M+H]+ = 241,19.

A.1.46.3. 4-Bromo-6,7-diflo-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 5-bromo-1,2-diflo-3-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; không ion hóa.

A.1.47. 6-Clo-N-(2-(5-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 368,91.

A.1.47.1. 2-(5-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 257,06.

A.1.47.2. 5-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1-clo-5-flo-2-metoxy-4-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,86 phút; $[M+H]^+$ = 214,08.

A.1.48. 6-Clo-N-(2-(5,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,90 phút; $[M+H]^+$ = 352,95.

A.1.48.1. 2-(5,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 241,11.

A.1.48.2. 5,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1,5-diflo-2-metoxy-4-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,83 phút; $[M+H]^+$ = 198,44.

A.1.49. 6-Clo-N-(2-(5-clo-7-metyl-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5-clo-7-metyl-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 366,87.

A.1.49.1. 2-(5-Clo-7-metyl-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5-clo-7-metyl-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol; LC-MS A: t_R = 0,59 phút; $[M+H]^+$ = 253,09.

A.1.49.2. 5-Clo-7-metyl-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 5-clo-6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol; LC-MS A: t_R = 0,85 phút; $[M+H]^+$ = 210,26.

A.1.50. 6-Clo-N-(2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 369,08.

A.1.50.1. 2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 257,15.

A.1.50.2. 7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1-clo-5-flo-4-metoxy-2-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; $[M+H]^+$ = 214,22.

A.1.51. 6-Clo-N-(2-(7-flo-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,96 phút; $[M+H]^+$ = 373,02.

A.1.51.1. 2-(7-Flo-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,66 phút; $[M+MeCN]^+$ = 302,24.

A.1.51.2. 7-Flo-2-metyl-4-(triflometyl)-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1-flo-2-nitro-4-(triflometyl)benzen; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 218,17.

A.1.52. 6-Clo-N-(2-(7-flo-2-metyl-4-(triflometoxy)-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-2-metyl-4-(triflometoxy)-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 388,79.

A.1.52.1. 2-(7-Flo-2-metyl-4-(triflometoxy)-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-flo-2-metyl-4-(triflometoxy)-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,68 phút; $[M+MeCN]^+$ = 317,90.

A.1.52.2. 7-Flo-2-metyl-4-(triflometoxy)-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1-flo-2-nitro-4-(triflometoxy)benzen; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+MeCN]^+$ = 274,26.

A.1.53. 6-Clo-N-(2-(6,7-diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6,7-diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,98 phút; $[M+H]^+$ = 373,07.

A.1.53.1. 2-(6,7-Diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6,7-diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 phút; $[M+MeCN]^+$ = 261,08.

A.1.53.2. 6,7-Diclo-5-flo-2-metyl-1H-indol

Bổ sung axeton (7,95 mL, 107 mmol) vào dung dịch chứa 2,3-diclo-4-floanilin (1,93 g, 10,7 mmol) trong DMSO (20 mL). Bổ sung paladi(II)axetat (0,481 g, 2,14 mmol) và đồng(II) axetat (5,84 g, 32,2 mmol) vào đó và gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 17 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này, lọc qua nút silic oxit và rửa bằng DCM. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch HCl 2N và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan / EtOAc từ 100:0 đến 95:5, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (0,52 g, 23%). LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 218,07.

A.1.54. 6-Clo-N-(2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 351,08.

A.1.54.1. 2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-clo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 phút; $[M+H]^+$ = 239,16.

A.1.55. 6-Clo-N-(2-(4-etyl-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4-etyl-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,96 phút; $[M+H]^+$ = 332,93.

A.1.55.1. 2-(4-Etyl-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4-etyl-7-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 phút; $[M+H]^+$ = 221,06.

A.1.55.2. 4-Etyl-7-flo-2-metyl-1H-indol

Bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (39 mg, 0,047 mmol) vào dung dịch đã được khử khí của 4-bromo-7-flo-2-metyl-1H-indol (0,432 g, 1,89 mmol), trietylboran (1M trong THF, 2,27 mL, 2,27 mmol) và Cs_2CO_3 (1,85 g, 5,68 mmol) trong THF (15 mL). Sau khi khuấy 24 giờ ở điều kiện hồi lưu trong khí quyển argon, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua máy lọc Whatmann GF/A. Dịch lọc được cô trong chân không, và cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/EtOAc 100:0 đến 95:5. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (0,21 g, 62%); LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 178,24.

A.1.56. 6-Clo-N-(2-(6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)-2-metylpyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (xem A.1.4.) và 4,6-diclo-2-metylpyrimidin; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 333,11.

A.1.57. 6-Clo-N-(2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-2-metylpyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (xem A.1.23.) và 4,6-diclo-2-metylpyrimidin; LC-MS A: t_R = 0,88 phút; $[M+H]^+$ = 349,12.

A.1.58. 6-Clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-2-metylpyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (xem A.1.25.) và 4,6-diclo-2-metylpyrimidin; LC-MS A: t_R = 0,86 phút; $[M+H]^+$ = 349,13.

A.1.59. 6-Clo-N-(2-(6-clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 334,95.

A.1.59.1. 2-(6-Clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-clo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 phút; $[M+H]^+$ = 223,18.

A.1.59.2. 6-Clo-2,4-dimetyl-1H-indol

Bổ sung 2-bromopropen (0,136 mL, 1,52 mmol) vào dung dịch chứa 5-clo-2-iodo-3-metylanilin (325 mg, 1,21 mmol), PEPPSI-IPr (50,5 mg, 0,0729 mmol) và natri tert-butoxit (193 mg, 1,94 mmol) trong toluen (4 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 175°C trong 15 phút trong lò vi sóng, sau đó ở 215°C trong 20 phút. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/DCM 1:0 đến 3:1. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (71 mg, 33%). LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 180,29.

A.1.60. 6-Clo-N-(2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 336,96.

A.1.60.1. 2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 5,7-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,62 phút; $[M+H]^+$ = 226,20.

A.1.60.2. 5,7-Diflo-2,4-dimetyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 2,4-diflo-5-nitrotoluen; LC-MS A: t_R = 0,88 phút; không ion hóa.

A.1.61. 6-Clo-N-(2-(4,6,7-triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,6,7-triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 341,10.

A.1.61.1. 2-(4,6,7-Triflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,6,7-triflo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 229,07.

A.1.61.2. 4,6,7-Triflo-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phản ứng Bartoli được mô tả trên đây cho việc điều chế A.1.42.2., sử dụng 1,2,5-Triflo-3-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; không ion hóa.

A.1.62. 6-Clo-N-(2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (xem A.1.23.) và 4,6-diclo-2-triflometylpyrimidin; LC-MS A: t_R = 1.00 phút; $[M+H]^+$ = 403,07.

A.1.63. 6-Clo-N-(2-(6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)-2-(triflometyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (xem A.1.4.) và 4,6-diclo-2-triflometylpyrimidin; LC-MS A: t_R = 1,01 phút; $[M+H]^+$ = 386,87.

A.1.64. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 1-(2-aminoetyl)-6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; $[M+H]^+$ = 346,09.

A.1.64.1. 1-(2-Aminoetyl)-6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (330 mg, 0,99 mmol) trong DCM (5 mL) được xử lý với TFA (0,77 mL, 9,9 mmol), ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó được cô trong chân không, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối triflo axetat (0,235 g, 100%); LC-MS A: t_R = 0,57 phút; $[M+H]^+$ = 234,19.

A.1.64.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Dung dịch chứa 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (1,12 g, 5,59 mmol) trong DMF (25 mL) được xử lý ở 0°C bằng NaH (60% trong dầu, 269 mg, 6,72 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó dung dịch chứa N-Boc-2-bromoetyl-amin (1,36 g, 5,87 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng nước, và cô đến khô. Cặn cô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan / EtOAc 100:0 đến 70:30, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (330 mg, 18%); LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 334,15.

A.1.64.3. 6-Flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa xyanuric clorua (3,59 g, 19,1 mmol) trong DMF (10 mL) vào dung dịch chứa 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit (2,65 g, 12,7 mmol) trong DMF (40 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ trong khi đạt đến nhiệt độ trong phòng, sau đó xử lý hỗn hợp bằng nước (50 mL), và khuấy trong 30 phút. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, và chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,32 g, 96%). LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 189,13.

A.1.64.4. 6-Flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit

Hòa tan axit 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylic (2,79 g, 13,3 mmol) trong DCM (60 mL) trong khí quyển N_2. Bổ sung DMF (1 giọt) và thionyl clorua (3,5 mL, 48 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng thu được được hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, sau đó ở 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch amoniac 25% (20 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn rắn được rửa bằng nước, và làm khô trong điều kiện độ chân không cao, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (2,65 g, 95%). LC-MS A: t_R = 0,72 phút; $[M+H]^+$ = 207,11.

A.1.65. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-6-flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 1-(2-aminoetyl)-6-flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 330,15.

A.1.65.1. 1-(2-Aminoetyl)-6-flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Dung dịch chứa tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (1,75 g, 5,51 mmol) trong DCM (20 mL) được xử lý với TFA (4,27 mL, 55,1 mmol), ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô trong chân không, tạo ra hợp chất nêu

ở đề mục này dưới dạng muối triflo axetat (1,2 g, 100%); LC-MS A: t_R = 0,58 phút; $[M+H]^+$ = 218,24.

A.1.65.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (xem A.1.64.2.) sử dụng 6-flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 318,15.

A.1.65.3. 6-Flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (xem A.1.64.3.) sử dụng 6-flo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS D: t_R = 1,00 phút; $[M-H]^+$ = 172,96.

A.1.65.4. 6-Flo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit (xem A.1.64.4.) sử dụng axit 6-flo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS D: t_R = 0,77 phút; $[M-H]^+$ = 191,14.

A.1.66. 6-Clo-N-(2-(4,6-diflo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,6-diflo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,95 phút; $[M+H]^+$ = 336,99.

A.1.66.1. 2-(4,6-Diflo-2,5-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,6-diflo-2,5-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,65 phút; $[M+H]^+$ = 225,32.

A.1.66.2. 4,6-Diflo-2,5-dimetyl-1H-indol

Dung dịch chứa 4,6-diflo-2,5-dimetyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (9,50 g, 23,7 mmol) trong MeOH (80 mL) được xử lý với NaOH 32% (7mL, 237 mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô thu được được phân bố giữa nước và EtOAc,

lớp nước được chiết lại bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/toluen 1:0 đến 3:2, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (4,29 g, 99%); LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 182,23.

A.1.66.3. 4,6-Diflo-2,5-dimetyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

Diisopropylamin (5,82 mL, 41,2 mmol) được hòa tan trong THF khô (125 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển Argon. Dung dịch được làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từng giọt n-butyllithi (dung dịch 2,5M trong hexan, 17,2 ml, 42,9 mmol) vào đó. Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó làm lạnh đến -78°C. Hòa tan 4,6-diflo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (10,6 g, 34,3 mmol) trong THF khan (80 mL) và bổ sung từng giọt dung dịch này ở -78°C trong dung dịch mới được điều chế LDA trong thời gian 30 phút. Sau đó để ấm hỗn hợp đến 0°C trong 30 phút. Làm lạnh dung dịch này lần nữa đến -78°C và bổ sung từng giọt iodometan (4,32 mL, 68,7 mmol) vào và từ từ để nó ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót trên đá và xử lý với dung dịch NH_4Cl bão hòa. THF được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, cặn được chiết bằng EtOAc (2X). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/DCM 1:0 đến 17:3, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9,50 g, 80%); LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 322,65.

A.1.66.4. 4,6-Diflo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

Bổ sung từng phần của NaH (1,55 g, 38,8 mmol) vào dung dịch chứa 4,6-difloindol (5,00 g, 31 mmol) trong THF khô (120 mL) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp trong 15 phút ở nhiệt độ này. Sau đó bổ sung từng giọt benzensulfonyl clorua (4,81 mL, 37,2 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Vài mL nước lạnh băng được bổ sung vào để trung hòa NaH và $PhSO_2Cl$ còn sót lại, sau đó cô hỗn hợp trong chân không. Cặn được pha loãng trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 1N và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Cuối cùng, sản phẩm thô được lọc qua đệm lọc silicagel sử dụng

DCM làm dung môi, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (9,08g, 100%). LC-MS A: t_R = 0,96 phút; không ion hóa.

A.1.67. 6-Clo-N-(2-(7-clo-6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-clo-6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,98 phút; $[M+H]^+$ = 353,05.

A.1.67.1. 2-(7-Clo-6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 7-clo-6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,64 phút; $[M+H]^+$ = 241,13.

A.1.67.2. 7-Clo-6-flo-2,4-dimetyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.42.2. được mô tả trên đây sử dụng 2-clo-1-flo-5-metyl-3-nitrobenzen; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 198,24.

A.1.67.3. 2-Clo-1-flo-5-metyl-3-nitrobenzen

Cs_2CO_3 (487 mg, 1,48 mmol) và K_2CO_3 (409 mg, 2,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khử khí chứa 5-bromo-2-clo-1-flo-3-nitrobenzen (380 mg, 1,48 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2. Sau đó $Pd(PPh_3)_4$ (171 mg, 0,15 mmol) và trimetylboroxin (0,21 mL, 1,48 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp không đồng nhất màu cam thu được được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 7 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng và cô. Pha loãng cặn thu được bằng nước (30 mL) và chiết bằng DCM (2 x 30 mL). Rửa các phần chiết gom lại bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật chất thô thu được được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/DCM từ 90/10 đến 0/100. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (187 mg, 63%). LC-MS A: t_R = 0,88 phút; không ion hóa.

A.1.67.4. 5-Bromo-2-clo-1-flo-3-nitrobenzen

Bổ sung từng giọt oxalyl clorua (0,35 mL, 4,11 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-flo-6-nitrophenol (500 mg, 2,06 mmol) trong DMF khan (5 mL) ở -30/40°C. Sau đó khuấy hỗn hợp không đồng nhất màu trắng thu được trong 15 phút ở -40°C và gia nhiệt lên 80°C trong 4 giờ 30 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Lần lượt bổ sung đá và nước (20 mL) vào đó và khuấy hỗn hợp này thêm 20 phút. Thu gom kết tủa màu vàng bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (418 mg, 79%). LC-MS A: t_R = 0,89 phút; không ion hóa.

A.1.68. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Khuấy dung dịch chứa tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (7,98 g, 17,9 mmol) trong HCl (4N trong dioxan, 75 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện áp suất giảm và phân bố cặn thu được giữa DCM và dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$ và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,3 g, định lượng); LC-MS A: t_R = 0,87 phút; $[M+H]^+$ = 346,08.

A.1.68.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Bổ sung từng phần của NaH (60% trong dầu, 4,86 g, 121 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (9,00 g, 27 mmol) trong dioxan (220 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau đó bổ sung từng phần 4,6-diclopyrimidin (9,25 g, 62,1 mmol) vào và hỗn hợp này được gia nhiệt và khuấy ở 95°C qua đêm. Trong điều kiện làm lạnh bằng bể nước đá, hỗn hợp này được dập tắt phản ứng một cách cẩn thận bằng cách bổ sung từng giọt nước (50 mL). Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không, sau đó cặn chứa nước được chiết một lần bằng DCM sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO4, lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh

chế bằng FC, rửa giải bằng Hept/EtOAc 19:1 đến 9:1, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (7,98 g, 66%); LC-MS A: t_R = 1,05 phút; $[M+H]^+$ = 446,05.

A.1.68.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (xem A.1.64.2.) sử dụng 7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 334,14.

A.1.68.3. 7-Flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (xem A.1.64.3.) sử dụng 7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS DA: t_R = 0,81 phút; không ion hóa.

A.1.68.4. 7-Flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit (xem A.1.64.4.) sử dụng axit 7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS D: t_R = 0,63 phút; $[M+MeCN]^+$ = 250,21.

A.1.69. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,85 phút; $[M+H]^+$ = 328,08.

A.1.69.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (xem A.1.68.1.) sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,03 phút; $[M+H]^+$ = 428,08.

A.1.69.2. tert-butyl (2-(2-xyano-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp tert-butyl (2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (xem A.1.64.2.) sử dụng 4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,90 phút; $[M+H]^+$ = 316,08.

A.1.70. 6-clo-N-(2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 369,07.

A.1.70.1. 2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 257,19.

A.1.70.2. 6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Hòa tan 6-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbaldehyt (355 mg, 1,56 mmol) trong DEG (16 mL). Sau đó kali hydroxit (438 mg, 7,8 mmol) và hydrazin monohydrat (0,247 mL, 7,8 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước, chiết bằng EtOAc (x3) và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng $MgSO_4$. Các dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept / EtOAc từ 1:0 đến 90:10), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (233 mg, 70%). LC-MS E: t_R = 1,06 phút; $[M-H]^+$ = 212,07.

A.1.70.3. 6-Clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbaldehyt

Hòa tan (6-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-yl)metanol (406 mg, 1,77 mmol) trong DCM (10 mL) và bổ sung từng phần mangan(IV) oxit (1367 mg, 14,1 mmol) vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Sau đó nó được lọc qua đệm xelit và rửa rất kỹ bằng AcOEt nóng (60°C). Dịch lọc được bay hơi, cặn được làm khô trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (355 mg, 88%). LC-MS E: t_R = 0,97 phút; $[M-H]^+$ = 226,02.

A.1.70.4. (6-Clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-yl)metanol

Hòa tan metyl 6-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylat (211 mg, 0,82 mmol) trong THF khan (4 mL) và làm lạnh xuống -20°C, sau đó bổ sung từng phần lithi nhôm hydrua (dung dịch 2M trong THF, 0,82 mL, 1,64 mmol) vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm, để nhiệt độ tăng từ từ lên nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm lạnh ở 0°C và cẩn thận dập tắt phản ứng bằng 66,4 uL nước, 132,8 uL dung dịch NaOH 10% và sau đó 199,2 uL nước. Hỗn hợp này được lọc qua đệm xelit, rửa bằng DCM và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS E: t_R = 0,86 phút; $[M-H]^+$ =228,08.

A.1.70.5. Metyl 6-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 4-clo-5-flo-2-metoxybenzaldehyt (1013 mg, 5,03 mmol) và metyl 2-azidoaxetat (2,02 mL, 20,1 mmol) trong metanol khan (5 mL) vào dung dịch chứa metanol (10 mL) và natri metoxit (dung dịch 30% trong metanol, 5,4M, 4,48 mL, 20,1 mmol) ở -20°C. Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 3 giờ, sau đó ở 0°C trong 2 giờ, và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi phản ứng được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được phân bố giữa xylen (20 mL) và nước. Pha nước được chiết lại một lần bằng xylen. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và lọc. Dịch lọc được hồi lưu qua đêm (170°C), làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bể đá được đặt vào để giúp sản phẩm kết tủa. Sản phẩm được lọc, và làm khô trong điều kiện chân không cao (chất rắn màu trắng, 636 mg, 49%). LC-MS E: t_R = 1.05 phút; $[M-H]^+$ = 256,04.

A.1.71. 6-Clo-N-(2-(4,6-diclo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(4,6-diclo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,99 phút; $[M+H]^+$ = 373,06.

A.1.71.1. 2-(4,6-Diclo-7-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 4,6-diclo-7-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,67 phút; $[M+MeCN]^+$ = 302,12.

A.1.71.2. 4,6-Diclo-7-flo-2-metyl-1H-indol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.2. được mô tả trên đây sử dụng 4,6-diclo-7-flo-1H-indol-2-carbaldehyt; LC-MS E: t_R = 1,19 phút; $[M-H]^+$ = 216,02.

A.1.71.3. 4,6-Diclo-7-flo-1H-indol-2-carbaldehyt

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.3. được mô tả trên đây sử dụng (4,6-diclo-7-flo-1H-indol-2-yl)metanol; LC-MS E: t_R = 1,06 phút; $[M-H]^+$ = 229,97.

A.1.71.4. (4,6-Diclo-7-flo-1H-indol-2-yl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.4. được mô tả trên đây sử dụng metyl 4,6-diclo-7-flo-1H-indol-2-carboxylat; LC-MS E: t_R = 0,98 phút; $[M-H]^+$ = 232,02.

A.1.71.5. Metyl 4,6-diclo-7-flo-1H-indol-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.5. được mô tả trên đây sử dụng 2,4-diclo-5-flobenzaldehyt; LC-MS E: t_R = 1,18 phút; $[M-H]^+$ = 260,01.

A.1.72. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 330,10.

A.1.72.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,06 phút; $[M+H]^+$ = 430,07.

A.1.72.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2, sử dụng 7-flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 318,13.

A.1.72.3. 7-Flo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp 6-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (xem A.1.64.3.) sử dụng 7-flo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,84 phút; không ion hóa.

A.1.72.4. 7-Flo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 7-flo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS D: t_R = 0,67 phút; $[M+MeCN]^+$ = 234,19.

A.1.73. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,85 phút; $[M+H]^+$ = 316,07.

A.1.73.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-7-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,04 phút; $[M+H]^+$ = 416,05.

A.1.73.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 7-flo-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 304,12.

A.1.73.3. 7-Flo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 7-flo-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS E: t_R = 0,91 phút; $[M-H]^+$ = 159,05.

A.1.73.4. 7-Flo-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 7-flo-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+MeCN]^+$ = 220,19.

A.1.74. 4,6-diclo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(4,6-diclo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 365,95.

A.1.74.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(4,6-diclo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(4,6-diclo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,98 phút; $[M+H]^+$ = 353,90.

A.1.74.2. Tert-butyl (2-(4,6-diclo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 4,6-diclo-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 304,12.

A.1.74.3. 4,6-Diclo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 4,6-diclo-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.1.74.4. 4,6-Diclo-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 4,6-diclo-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: t_R = 0,76 phút; $[M+MeCN]^+$ = 270,07.

A.1.75. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 348.05.

A.1.75.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,07 phút; $[M+H]^+$ = 448,03.

A.1.75.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,95 phút; $[M+H]^+$ = 336,12.

A.1.75.3. 5,6-Diflo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,85 phút; không ion hóa.

A.1.75.4. 5,6-Diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: t_R = 0,71 phút; $[M+MeCN]^+$ = 252,16.

A.1.75.5. Axit 5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic

Dung dịch của metyl 5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylat (2200 mg, 9,77 mmol) trong THF (25 mL) và MeOH (25 mL) được xử lý ở nhiệt độ trong phòng với NaOH 1N (25 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút, sau đó loại bỏ dung môi hữu cơ trong điều kiện áp suất giảm. Chiết cặn thu được bằng EtOAc (3x). Sau đó axit hóa pha nước bằng dung dịch HCl

2N, và chiết nó bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hoàng thổ nhạt (1,50 g, 73%); LC-MS E: t_R = 0,48 phút; $[M-H]^+$ = 210,06.

A.1.75.6. Metyl 5,6-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.5. sử dụng 3,4-diflo-2-metylbenzaldehyt; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; không ion hóa.

A.1.76. 6-Clo-N-(2-(3-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(3-flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 305,05.

A.1.76.1. 2-(3-Flo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 3-flo-2-metyl-1H-indol; LC-MS A: t_R = 0,55 phút; $[M+H]^+$ = 193,29.

A.1.77. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-3-flo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-3-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; $[M+H]^+$ = 316,06.

A.1.77.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-3-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-3-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,05 phút; $[M+H]^+$ = 416,11.

A.1.77.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-3-flo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 3-flo-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 304,13.

A.1.77.3. 3-Flo-1H-indol-2-carbonitril

Bổ sung dung dịch chứa tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 8,5 mL, 8,5 mmol) vào dung dịch chứa 3-flo-1-tosyl-1H-indol-2-carbonitril (1782 mg, 5,67 mmol, 1 đương lượng) trong THF (57 mL). Hỗn hợp thu được được hồi lưu trong 45 phút, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng FC (EA-Hept 0:1 đến 1:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (655 mg, 72%); LC-MS A: t_R = 0,81 phút; không ion hóa.

A.1.77.4. 3-Flo-1-tosyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 3-flo-1-tosyl-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,97 phút; không ion hóa.

A.1.77.5. 3-Flo-1-tosyl-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 3-flo-1-tosyl-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: t_R = 0,80 phút; $[M-H]^+$ = 333,10.

A.1.77.6. Axit 3-flo-1-tosyl-1H-indol-2-carboxylic

Bổ sung từng giọt n-butyllithi (1,6 M trong hexan, 4,3 mL, 6,9 mmol) vào dung dịch lạnh chứa 3-floindol tosylat (2000 mg, 6,57 mmol) trong THF (24 mL) ở -75°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ này trong 30 phút. Sau đó lượng dư khí CO_2 khô (được tạo ra bằng cách bổ sung đá khô vào toluen và khí được tạo thành được bổ sung vào hỗn hợp thông qua kim tiêm) được sủi bọt qua hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở -75°C. Sau đó bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng đến khô. Hòa tan chất rắn màu trắng thu được trong nước (25 mL) và chiết dung dịch nước bằng EtOAc (25 mL). Lớp nước được axit hóa (đến độ pH = 1) bằng dung dịch HCl 2N và chiết hai lần bằng EtOAc (2 x 15 mL). Làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô để thu được axit thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,124 g, 97%).; LC-MS A: t_R = 0,84 phút; $[M-H]^+$ = 333,99.

A.1.78. 6-Clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl-1,1,2,2-d4)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1,1,2,2-d4-1-amin; LC-MS A: t_R = 0,88 phút; $[M+H]^+$ = 339,12.

A.1.78.1. 2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1,1,2,2-d4-1-amin

1-(2-Bromoetyl-1,1,2,2-d4)-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol (373 mg, 1,18 mmol) được hòa tan trong amoniac (7N trong MeOH, 4,5 mL, 29,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ trong lò vi sóng. NH_4OH (25%, 2 mL) và EtOH (3 mL) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 140°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội sản phẩm thô được xử lý với nước muối (15mL) và chiết bằng EtOAc (3x20mL). Pha hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng FC (DCM/MeOH (0,5% NH_3) 1:0 đến 19:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (258 mg, 96%). LC-MS A: t_R = 0,56 phút; $[M+H]^+$ = 227,25.

A.1.78.2. 1-(2-Bromoetyl-1,1,2,2-d4)-7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Bổ sung từng phần NaH (100 mg, 2,51 mmol) vào dung dịch chứa 7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol (300 mg, 1,67 mmol) trong 7 mL DMF ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 15 phút sau đó bổ sung từng giọt 1,2-dibromoetan-d4 (0,219 mL, 2,51 mmol) trong DMF (3 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung NaH (100 mg, 2,51 mmol) vào và sau 15 phút ở nhiệt độ trong phòng 1,2-dibromoetan-d4 (0,51 mL, 5,86 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung NaH (100 mg, 2,51 mmol) vào và sau 15 phút ở nhiệt độ trong phòng 1,2-dibromoetan-d4 (0,51 mL, 5,86 mmol, 3,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó nó được dập tắt phản ứng ở 0°C bằng H_2O (20 mL) và chiết hai lần bằng DCM, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Chất thô được tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc 1:0 đến 19:1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (373 mg, 77%); LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 292,21.

A.1.79. 4-Clo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-6,7-diflo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-1H-indol-1-yl)etyl)(6-clopyrimidin-4-yl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 368,02.

A.1.79.1. Tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-1H-indol-1-yl)etyl)(6-clopyrimidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,08 phút; $[M+H]^+$ = 467,99.

A.1.79.2. Tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 4-clo-6,7-diflo-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,96 phút; $[M+MeCN]^+$ = 381,97.

A.1.79.3. 4-Clo-6,7-diflo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 4-clo-6,7-diflo-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,87 phút; không ion hóa.

A.1.79.4. 4-Clo-6,7-diflo-1H-indol-2-carboxamit

Bổ sung amoniac (dung dịch 7N trong MeOH, 8,73 mL, 61,1 mmol) và NaCN (9,98 mg, 0,204 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-clo-6,7-diflo-1H-indol-2-carboxylat (500 mg, 2,04 mmol) trong THF (5 mL) và gia nhiệt dung dịch này trong lọ bịt kín ở 130°C trong 10 giờ trong lò vi sóng. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu nâu nhạt (0,510 g, định lượng); LC-MS A: t_R = 0,73 phút; $[M+MeCN]^+$ = 271,93.

A.1.79.5. Metyl 4-clo-6,7-diflo-1H-indol-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.5. sử dụng 2-clo-4,5-diflobenzaldehyt; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; không ion hóa.

A.1.80. 4-Clo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)(6-clopyrimidin-4-yl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 332,03.

A.1.80.1. Tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)(6-clopyrimidin-4-yl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,06 phút; $[M+H]^+$ = 432,02.

A.1.80.2. Tert-butyl (2-(4-clo-2-xyano-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 4-clo-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 320,08.

A.1.80.3. 4-Clo-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 4-clo-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,83 phút; không ion hóa.

A.1.80.4. 4-Clo-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 4-clo-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: tR = 0,68 phút; [M+MeCN]+ = 236,14.

A.1.81. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]^+$ = 348,11.

A.1.81.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,07 phút; $[M+H]^+$ = 448,11.

A.1.81.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,95 phút; $[M+H]^+$ = 336,12.

A.1.81.3. 6,7-Diflo-4-metyl-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS E: t_R = 1,01 phút; $[M-H]^+$ = 191,15.

A.1.81.4. 6,7-Diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+MeCN]+ = 252,23

A.1.81.5. axit 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.75.5. sử dụng metyl 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-; LC-MS E: tR = 0,47 phút; [M-H]+ = 210,08

A.1.81.6. Metyl 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.5. sử dụng 4,5-diflo-2-metylbenzaldehyt; LC-MS E: t_R = 1,04 phút; [M-H]+ = 224,10.

A.1.82. 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68. sử dụng tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 0,90 phút; $[M+H]^+$ = 364,12.

A.1.82.1. Tert-butyl (6-clopyrimidin-4-yl)(2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.1. sử dụng tert-butyl (2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat; LC-MS A: t_R = 1,06 phút; $[M+H]^+$ = 464,1.

A.1.82.2. Tert-butyl (2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.68.2. sử dụng 6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril; LC-MS A: t_R = 0,94 phút; $[M+H]^+$ = 352,16.

A.1.82.3. 6,7-Diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.3. sử dụng 6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit; LC-MS A: t_R = 0,84 phút; không ion hóa.

A.1.82.4. 6,7-Diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.64.4. sử dụng axit 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-carboxylic; LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+MeCN]+ = 268,23

A.1.82.5. axit 6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.75.5. sử dụng metyl 6,7-diflo-4-metyl-1H-indol-2-; LC-MS A: t_R = 0,72 phút; không ion hóa

A.1.82.6. Metyl 6,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.70.5. sử dụng 4,5-diflo-2-metoxybenzaldehyt; LC-MS A: t_R = 0,84 phút; không ion hóa

A.2. Tổng hợp các dẫn xuất axit boronic có công thức (III)

A.2.1. axit (4-flo-5-(metoxycarbonyl)thiophen-2-yl)boronic

Bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 2,3 mL, 5,76 mmol) vào dung dịch chứa diisopropylamin (0,815 mL, 5,76 mmol) trong THF (20 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở -78°C sau đó làm ấm đến 0°C trong 30 phút sau đó làm lạnh lần nữa đến -78°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa metyl 3-flo-2-thiophencarboxylat (615 mg, 3,84 mmol) trong THF (10 mL) vào đó, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 10 phút ở -78°C, sau đó dung dịch chứa 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1,2 mL, 5,76 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở 78°C, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch HCl 1N (30 mL) vào và chiết hỗn hợp 3 lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được chất rắn màu vàng nhạt (800 mg, 100%). LC-MS A: t_R = 0,62 phút; không ion hóa.

A.2.2. Axit (4-etyl-5-(metoxycarbonyl)thiophen-2-yl)boronic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp axit (4-flo-5-(metoxycarbonyl)thiophen-2-yl)boronic (xem A.2.1.) sử dụng metyl 3-etylthiophen-2-carboxylat; LC-MS A: t_R = 0,70 phút; không ion hóa.

A.2.3. 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1.3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol

Gia nhiệt dung dịch gồm 4-(4-bromophenyl)-1H-imidazol (1,72 g, 7,71 mmol), bis(pinacolato)diboron (2,94 g, 11,6 mmol), kali axetat (2,27 g, 23,1 mmol) và sản phẩm cộng diclo(1.1'-bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi (II) diclometan (378 mg, 0,463 mmol) trong DMF (30 mL) ở 110°C trong 17 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit, cô dịch lọc và tinh chế bằng FC, rửa giải bằng DCM /MeOH (100:0 đến 97:3), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hơi xanh (1,01 g, 48%). LC-MS A: t_R = 0,63 phút; $[M+H]^+$ = 271,14.

Theo quy trình được mô tả cho việc tổng hợp A.2.3. được mô tả trên đây, các dẫn xuất axit boronic dưới đây được tổng hợp, bắt đầu từ các halogenua tương ứng có trên thị trường (xem bảng 3).

Bảng 3: Các dẫn xuất axit boronic A.2.4. – A.2.44.

Số	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
A.2.4.	Axit 1-Metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-7-carboxylic	0,97 (A)	316.27
A.2.5.	Axit 2-Clo-6-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,83 (A)	312.97
A.2.6.	Axit 2-(Diflometoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,37 (E)	313,11
A.2.7.	2-Metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol	0,65 (A)	285,22
A.2.8.	Axit 3-(5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazol-2-yl)propanoic	0,83 (A)	344,05
A.2.9.	Axit 3-(4-Metyl-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazol-2-yl)propanoic	0,83 (A)	358,12
A.2.10.	1-Metyl-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol	0,63 (A)	284,92
A.2.11.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isothiazol	0,97 (A)	288,11
A.2.12.	2-Metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazol	0,92 (A)	286,18
A.2.13.	5-Metyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol	0,84 (A)	285,21

A.2.14.	3-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol	0,92 (A)	272,16
A.2.15.	1-Metyl-3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazol	0,89 (A)	285,26
A.2.16.	5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)-1H-benzo[d]imidazol	0,85 (A)	313,21
A.2.17.	Axit 2-(Etylamino)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,84 (A)	292,26
A.2.18.	Axit 2-(Pyrolidin-1-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,72 (A)	318,14
A.2.19.	Axit 2-(4-Flophenoxy)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,91 (A)	359,08
A.2.20.	2-Metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on	0,84 (A)	274,11
A.2.21.	2-Etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on	0,87 (A)	288,16
A.2.22.	2-Propyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on	0,90 (A)	302,14
A.2.23.	2-Isobutyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-1-on	0,93 (A)	316,14
A.2.24.	2,6-Diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit	0,47 (F)	Không ion hóa
A.2.25,	Axit 2-Clo-6-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,85 (A)	Không ion hóa

A.2.26.	Axit 2-Clo-6-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,38 (E)	309,05
A.2.27.	Axit 2-(Tert-butyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,61 (E)	303,21
A.2.28.	Axit 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-((2,2,2-trifloetyl)amino)benzoic	0,90 (A)	346,18
A.2.29.	3-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on	0,83 (A)	330,01
A.2.30.	Axit 2-etyl-6-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,87 (A)	Không ion hóa
A.2.31.	Axit 2-Flo-6-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,84 (A)	Không ion hóa
A.2.32.	Axit 2-Metoxy-6-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,80 (A)	293,16
A.2.33.	4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)benzensulfonamit	0,86 (A)	Không ion hóa
A.2.34.	N-Metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)benzensulfonamit	0,92 (A)	Không ion hóa
A.2.35.	N,2-Dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit	0,92 (A)	Không ion hóa
A.2.36.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol-3-amin	0,84 (A)	287,11
A.2.37.	Axit 3-Metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylic	0,89 (A)	299,08

A.2.38.	Axit 2-Xyclopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,86 (A)	330,18
A.2.39.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazol-2-amin	0,68 (A)	287,20
A.2.40.	Axit 2-(Metylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,96 (A)	309,18
A.2.41.	Axit 2-Xyclobutoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,91 (A)	319,11
A.2.42.	Etyl 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)thiazol-2-carboxylat	1,01 (A)	360,00
A.2.43.	Metyl 3-metyl-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol-4-carboxylat	1,00 (A)	344,17
A.2.44.	Metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-7-carboxylat	0,95 (A)	302,23

A.2.45. Propyl 2-(propylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng propyl 4-bromo-2-(propylthio)benzoat. LC-MS A: t_R = 1,06 phút; [M+H]+ = 365,04.

A.2.45.1. Propyl 4-bromo-2-(propylthio)benzoat

Propyl iodua (1,51 mL, 15,3 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch ở 0°C chứa axit 4-bromo-2-sulfanylbenzoic (1,50 g, 6,11 mmol) và Cs_2CO_3 (4,18 g, 12,8 mmol) trong DMF (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở 0°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng trong được dập tắt phản ứng bằng nước, sau đó bổ sung EtOAc vào và tách các lớp. Chiết lớp

nước hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,66 g, 86%). LC-MS A: t_R = 1,04 phút; không ion hóa.

A.2.46. Isopropyl 2-(isopropylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng isopropyl 4-bromo-2-(isopropylthio)benzoat. LC-MS A: t_R = 1,06 phút; [M+H]+ = 365,21.

A.2.46.1. Isopropyl 4-bromo-2-(isopropylthio)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.45.1., sử dụng isopropyl iodua. LC-MS A: t_R = 1,04 phút; không ion hóa.

A.2.47. Isobutyl 2-(isobutylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng isobutyl 4-bromo-2-(isobutylthio)benzoat. LC-MS A: t_R = 1,12 phút; [M+H]+ = 393,26.

A.2.47.1. Isobutyl 4-bromo-2-(isobutylthio)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.45.1., sử dụng 1-iodo-2-metylpropan. LC-MS A: t_R = 1,09 phút; [M+H]+ = 345,06.

A.2.48 Xyclobutyl 2-(xyclobutylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng xyclobutyl 4-bromo-2-(xyclobutylthio)benzoat. LC-MS A: t_R = 1,10 phút; [M+H]+ = 389,26.

A.2.48.1. Xyclobutyl 4-bromo-2-(xyclobutylthio)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.45.1., sử dụng bromoxyclobutan. LC-MS A: t_R = 1,07 phút; không ion hóa.

A.2.49. Axit 2-Isobutyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-isobutylbenzoic. LC-MS F: t_R = 0,48 phút; [M-H]+ = 303,26.

A.2.49.1. Axit 4-Bromo-2-isobutylbenzoic

Axit 4-bromo-2-flobenzoic (2,00 g, 9,13 mmol) được hòa tan trong THF khan (15 mL) trong bình đáy tròn được làm khô bằng súng nhiệt dung tích 100 mL trong khí quyển N_2. Làm mát dung dịch xuống 0°C và bổ sung từng giọt isobutylmagie bromua (2M trong Et_2O, 13,7 mL, 27,4 mmol) vào trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung từng giọt EtOH (10 mL) vào đó. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được phân bố giữa EtOAc và NaOH 1N. Pha nước được chiết lại bằng EtOAc (2x). Sau đó axit hóa pha nước bằng dung dịch HCl 1N và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các phần chiết này được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được nghiền trong EtOAc, chất rắn được lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,756g, 32%). LC-MS F: t_R = 0,51 phút; [M-H]+ = 257,15.

A.2.50. Axit 2-isopentyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-isopentylbenzoic. LC-MS F: t_R = 0,52 phút; [M-H]+ = 317,25.

A.2.50.1. axit 4-Bromo-2-isopentylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.49.1., bắt đầu bằng isopentylmagie bromua. LC-MS A: t_R = 0,84 phút; không ion hóa.

A.2.51. axit 2-clo-6-propyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-clo-6-propylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,92 phút; không ion hóa.

A.2.51.1. axit 4-bromo-2-clo-6-propylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.49.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-flo-6-clobenzoic và propylmagie clorua. LC-MS A: t_R = 0,85 phút; không ion hóa.

A.2.52. Axit 2-Flo-6-propyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-flo-6-propylbenzoic. LC-MS E: t_R = 0,48 phút; [M-H]+ = 307,11.

A.2.52.1. Axit 4-bromo-2-flo-6-propylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.49.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2.6-diflobenzoic và propylmagie clorua. LC-MS A: t_R = 0,84 phút; không ion hóa.

A.2.53. Axit 2-clo-6-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-clo-6-etoxybenzoic. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 327,03.

A.2.53.1. Axit 4-Bromo-2-clo-6-etoxybenzoic

Bổ sung từng phần NaH (60% huyền phù trong dầu, 408 mg, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-bromo-2-flo-6-clobenzoic (1,175 g, 4,64 mmol) trong DMF khan (8 mL). Khi sự bốc hơi khí được kết thúc, dung dịch chứa EtOH khan (0,297 mL, 5,1 mmol) trong 3 mL DMF khan được bổ sung từng giọt vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên 100°C, khuấy trong 1 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và rót vào nước. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch HCl 1N và sau đó được chiết ba lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được một

cách định lượng sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS F: t_R = 0,43 phút; [M-H]+ = 278,97.

A.2.54. Axit 2-etoxy-6-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-etoxy-6-flobenzoic. LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 311,03.

A.2.54.1. Axit 4-bromo-2-etoxy-6-flobenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2.6-diflobenzoic. LC-MS F: t_R = 0,49 phút; [M-H]+ = 261,07.

A.2.55. Axit 2-clo-6-propoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-clo-6-propoxybenzoic. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 341,21.

A.2.55.1. Axit 4-bromo-2-clo-6-propoxybenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., propanol thay vì etanol. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; không ion hóa.

A.2.56. Axit 2-flo-6-propoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-flo-6-propoxybenzoic. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 325,14.

A.2.56.1. Axit 4-bromo-2-flo-6-propoxybenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.55.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2.6-diflobenzoic. LC-MS E: t_R = 0,45 phút; [M-H]+ = 274,93.

A.2.57. Axit 2-etoxy-6-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-etoxy-6-metylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 293,16.

A.2.57.1. Axit 4-bromo-2-etoxy-6-metylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-flo-6-metylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,72 phút; không ion hóa.

A.2.58. Axit 2-etoxy-6-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-etoxy-6-etylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 321,08.

A.2.58.1. Axit 4-bromo-2-etoxy-6-etylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-etyl-6-flobenzoic. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; không ion hóa.

A.2.59. Axit 2-etoxy-6-propyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-etoxy-6-propylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 335,11.

A.2.59.1. Axit 4-bromo-2-etoxy-6-propylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-flo-6-propylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 286,98.

A.2.60. Axit 2-metoxy-6-propyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-metoxy-6-propylbenzoic. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 321,12.

A.2.60.1. Axit 4-bromo-2-metoxy-6-propylbenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-flo-6-propylbenzoic và metanol. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+MeCN]+ = 315,99.

A.2.61. Metyl 2-(xyclopentyloxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng metyl 5-bromo-2-(xyclopentyloxy)benzoat. LC-MS A: t_R = 1,01 phút; [M+H]+ = 347,15.

A.2.61.1. Metyl 5-bromo-2-(xyclopentyloxy)benzoat

Bổ sung bromoxyclobutan (1,01 mL, 9,24 mmol) và K_2CO_3 (1,74 g, 12,6 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-bromo-2-hydroxybenzoat (2,00 g, 8,4 mmol) trong DMF (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 19 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và phân bố giữa nước và Et_2O. Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước bổ sung, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/DCM (100:0 đến 40:60) để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu (1,88 g, 75%). LC-MS A: t_R = 0,97 phút; [M+H]+ = 298,89.

A.2.62. Axit 2-clo-6-(etylamino)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-clo-6-(etylamino)benzoic. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 326,07.

A.2.62.1. Axit 4-bromo-2-clo-6-(etylamino)benzoic

Lọ MW được nạp axit 4-bromo-2-flo-6-clobenzoic (2,00 g, 7,89 mmol), etylamin hydroclorua (3,25 g, 39,5 mmol), TEA (5,49 mL, 39,5 mmol) và pyridin (12 mL). Nó được thanh lọc bằng khí N_2, đậy nắp và gia nhiệt trong thiết bị MW ở 150°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn cô được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Lọc thu gom kết tủa dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.2.63. Axit 2-(etylamino)-6-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-(etylamino)-6-flobenzoic. LC-MS F: t_R = 0,17 phút; [M-H]+ = 308,28.

A.2.63.1. Axit 4-Bromo-2-(etylamino)-6-flobenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.62.1., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2.6-diflo-benzoic. LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 262,00.

A.2.64. 2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 4-bromo-2-etoxybenzensulfonamit. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 328,03.

A.2.64.1. 4-Bromo-2-etoxybenzensulfonamit

Bổ sung dung dịch chứa EtOH khan (0,505 mL, 8,66 mmol) trong DMF (2 mL) vào huyền phù chứa NaH (60%, huyền phù trong dầu, 220 mg, 5,51 mmol) trong DMF (7 mL) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 4-bromo-2-flobenzensulfonamit (1,00 g, 3,94 mmol) trong DMF (4 mL) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở 70°C trong 4 giờ. Huyền phù được rót vào dung dịch nước HCl (1N, 20 mL) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp để thu gom kết tủa và rửa kết tủa bằng nước và hexan, sau đó làm khô và tinh chế bằng

FC, sử dụng heptan / EtOAc với gradien từ 100:0 đến 70:30. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (305 mg, 28%). LC-MS F: t_R = 0,74 phút; [M-H]+ = 280,02.

A.2.65. 1-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 1-(4-bromo-2-etoxyphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol. LC-MS A: t_R = 0,94 phút; không ion hóa.

A.2.65.1. 1-(4-Bromo-2-etoxyphenyl)-2,2,2-trifloetan-1-ol

Dung dịch chứa 4-bromo-2-etoxybenzaldehyt (500 mg, 2,18 mmol) và (triflometyl)trimetylsilan (0,395 mL, 2,62 mmol) trong THF (5 mL) được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 0,327 mL, 0,327 mmol). Làm ấm dung dịch thu được đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ và dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (10 mL, 10 mmol, 1 đương lượng. Chiết hỗn hợp bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng cách sắc ký nhanh sử dụng Hept/EtOAc 100:0 đến 90:10. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (610 mg, 93%). LC-MS F: t_R = 0,93 phút; [M-H]+ = 342,95.

A.2.66. Axit 3-Etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylic

Lithi diisopropylamit (2,0 M trong THF/hexan, 25 mL, 49,6 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit 3-etoxythiophen-2-carboxylic (4,00 g, 22,5 mmol) trong THF khan (130 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút ở -78°C sau đó ở 0°C trong 10 phút. Làm lạnh lại ở -78°C, bổ sung từng giọt dung dịch chứa 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (9,38 mL, 45,1 mmol) trong THF khan (30 mL) vào và từ từ để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từng giọt dung dịch HCl 2N (50 mL) ở 0°C, sau đó loại bỏ THF trong chân không và chiết hỗn hợp phản ứng hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và loại bỏ dung môi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng

FC sử dụng Hept/DCM/EtOAc 1:0:0 đến 0:9:1 làm dung môi rửa giải. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (5,26 g, 78%). LC-MS A: t_R = 0,48 phút; [M+H]+ = 217,07 (axit boronic, từ quá trình thủy phân este pinacol trên cột LCMS).

A.2.67. 5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,2,4]oxadiazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 5-(4-bromophenyl)-[1,2,4]oxadiazol. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; không ion hóa.

A.2.68. Axit 5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.66., bắt đầu bằng axit 3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic. LC-MS A: t_R = 0,59 phút; không ion hóa.

A.2.68.1. Axit 3-(Triflometyl)thiophen-2-carboxylic

Bổ sung từng giọt dung dịch ở -78°C chứa 3-(triflometyl)thiophen (0,4 mL, 3,68 mmol) trong THF khan (10 mL) vào dung dịch chứa butyllithi (1,38M trong hexan, 2,93 mL, 4,05 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng được rót trên lượng dư cacbon dioxit đá khô mới nghiền. Khi hỗn hợp phản ứng trở lại nhiệt độ trong phòng, dung dịch HCl 1N được bổ sung vào cho đến khi độ pH<3 và chiết hỗn hợp phản ứng bằng DCM (3x). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,72 g, định lượng). LC-MS A: t_R = 0,69 phút; không ion hóa.

A.2.69. rac-Tert-butyl (R)-3-metyl-1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-carboxylat

Bổ sung từng giọt natri bis(trimetylsilyl)amit (0,6M trong toluen, 2,8 mL, 1,67 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-carboxylat (500 mg, 1,39 mmol) trong THF (8 mL) ở -78°C và khuấy

hỗn hợp phản ứng trong 15 phút. Bổ sung iodometan (0,13 mL, 2,09 mmol) vào và từ từ để hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng gradien chậm Hept/EtOAc 0 đến 15%. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (175 mg, 34%). LC-MS A: t_R = 0,99 phút; không ion hóa.

A.2.69.1. Tert-butyl 1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng tert-butyl 5-bromo-1-oxoisoindolin-2-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+ = 360,06.

A.2.70. rac-Tert-butyl (R)-3-etyl-1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.69., sử dụng etyl iodua. LC-MS A: t_R = 1,01 phút; [M+H]+ = 388,13.

A.2.71. rac-Tert-butyl (R)-1-oxo-3-propyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.69., sử dụng propyl iodua. LC-MS A: t_R = 1,03 phút; [M+H]+ = 401,99.

A.2.72. rac-Tert-butyl (R)-3-isobutyl-1-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoindolin-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.69., sử dụng 1-iodo-2-metylpropan. LC-MS F: t_R = 0,58 phút; không ion hóa.

A.2.73. Metyl 2-flo-6-(metylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng metyl 4-bromo-2-flo-6-(metylthio)benzoat. LC-MS A: t_R = 0,98 phút; [M+H]+ = 327,11.

A.2.73.1. Metyl 4-bromo-2-flo-6-(metylthio)benzoat

Bổ sung từng giọt iodometan (0,113 mL, 1,81 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-bromo-2-flo-6-(metylthio)benzoic (500 mg,1,51 mmol) và Cs_2CO_3 (492 mg, 1,51 mmol) trong DMF khan (20 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở 0°C và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng nước, sau đó bổ sung EtOAc vào và tách các lớp. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (173 mg, 41%). LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.2.73.2. Axit 4-bromo-2-flo-6-(metylthio)benzoic

Bổ sung axit 4-bromo-2.6-diflobenzoic (2,00 g, 8,27 mmol, 1 đương lượng) vào huyền phù chứa natri hydroxit mới tạo thành bột (397 mg, 9,92 mmol) trong DMF (20 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Natri thiometoxit (732 mg, 9,92 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng thu được được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt phản ứng bằng dung dịch HCl 2N, và chiết bằng EtOAc (3x). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được một cách định lượng sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,76 phút; không ion hóa.

A.2.74. Metyl 2-clo-6-(metylthio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng metyl 4-bromo-2-flo-6-(metylthio)benzoat. LC-MS A: t_R = 1,00 phút; $[M+H]^+$ = 343,14.

A.2.74.1. Metyl 4-bromo-2-clo-6-(metylthio)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.73.1., sử dụng axit 4-bromo-2-clo-6-(metylthio)benzoic. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; không ion hóa.

A.2.74.2. Axit 4-Bromo-2-clo-6-(metylthio)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.73.2., sử dụng axit 4-bromo-2-flo-6-clobenzoic. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; không ion hóa.

A.2.75. 1-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-N-metylmetanamin

Hỗn hợp chứa 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (300 mg, 1,09 mmol) và metylamin (2M trong MeOH, 1,65 mL, 3,3 mmol) được khuấy ở 65°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, natri bohydrua (64 mg, 1,63 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút, sau đó cô trong chân không. Phần cặn cô thu được được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được kiềm hóa bằng hai giọt dung dịch NaOH 1N (pH=13) và chiết bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc, cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,66 phút; [M+H]+ = 292,15.

A.2.75.1. 2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt

Bổ sung Dess-Martin periodinan (2,06 g, 4,85 mmol) vào hỗn hợp chứa (2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol (957 mg, 3,23 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch nước $Na_2S_2O_3$ 10%, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Các lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), cô, và tinh chế bằng FC sử dụng heptan / EtOAc từ 100:0 đến 80:20. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (700 mg, 78%). LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+ = 277,13.

A.2.75.2. (2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metanol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng (4-bromo-2-etoxyphenyl)metanol. LC-MS A: t_R = 0,84 phút; không ion hóa.

A.2.76. N-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)xyclopropanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.75., sử dụng xyclopropylamin. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 318,12.

A.2.77. N-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-2-metoxyetan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.75., sử dụng 2-metoxyetylamin. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 336,10.

A.2.78. N-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-2-metylpropan-1-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.75., sử dụng isobutylamin. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 334,13.

A.2.79. N-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)xyclobutanamin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.75., sử dụng xyclobutylamin. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 332,08.

A.2.80. Metyl 2-(metylsulfonamido)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung metylsulfonyl clorua (141 mg, 1,22 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (75 mg, 0,271 mmol) và pyridin (0,131 mL, 1,62 mmol) trong DCM (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 3 ngày. Xử lý hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng với 1 mL dung dịch $NaHCO_3$ 1N, cho qua bộ tách pha và rửa bằng DCM. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng như vậy trong bước kết hợp. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; không ion hóa.

A.2.81. Metyl 2-(etylsulfonamido)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.80., sử dụng etylsulfonyl clorua. LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+ = 370,03.

A.2.82. Metyl 2-(butylamino)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Dung dịch chứa metyl 2-amino-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (50 mg, 0,18 mmol) và propionaldehyt (0,020 mL, 0,271 mmol) trong THF khan (3 mL) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (115 mg, 0,541 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ 1N (1mL) và chiết bằng DCM sử dụng bộ tách pha. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm thu được sản phẩm thô là hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; không ion hóa.

A.2.83. 5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol-3-ol

Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung hydroxylamin hydroclorua (442 mg, 6,36 mmol) và kali hydroxit (5M trong MeOH, 1,91 mL, 9,53 mmol) vào dung dịch chứa etyl 3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propiolat (477 mg, 1,59 mmol) trong MeOH khan (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và phân bố hỗn hợp thu được giữa EtOAc và nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến pH=3 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1N. Tách cả hai pha. Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc sau đó các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Cặn thu được được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng gradien từ Heptan:EtOAc 100:0 đến 60:40. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (58 mg, 13%). LC-MS A: t_R = 0,85 phút; $[M+H]^+$ = 288,34.

A.2.83.1. Etyl 3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propiolat

Dung dịch chứa axit 4-iodophenylboronic, este pinacol (495 mg, 1,5 mmol) trong TEA (6,19 mL, 43,5 mmol) được khử khí 3 lần (chân không/argon), sau đó lần lượt bổ sung vào đó Tetrakis-(triphenylphosphin)-paladi (173 mg, 0,15 mmol), đồng (I) iodua (85,7 mg, 0,45 mmol) và etyl propiolat (0,155 mL, 1,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng dội bằng khí argon và gia nhiệt ở 70°C qua đêm, sau đó cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng gradien Heptan:EtOAc từ 100:0 đến 80:20. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (482mg, 54%). LC-MS A: t_R = 1,02 phút; $[M+H]^+$ = 301,19.

A.2.84. 5-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-tetrazol

Hỗn hợp chứa 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (500 mg, 1,83 mmol), azidotributyl-thiếc(IV) (0,768 mL, 2,75 mmol), và toluen khan (4 mL) được gia nhiệt ở 180°C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, xử lý bằng HCl 0,1N và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng gradien từ Heptan:EtOAc 100:0 đến 10:90. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (135 mg, 23%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 317,14.

A.2.84.1. 2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

Dung dịch chứa 2-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (1,50 g, 6,12 mmol), K_2CO_3 (1,69 g, 12,2 mmol) trong DMF (4 mL) và iodoetan (0,596 mL, 7,34 mmol) được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố giữa DCM và dung dịch $NaHCO_3$ 1N. Lớp nước được chiết lại bằng DCM, các chất hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (1,31 g, 78%). LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+CH3CN+H]+ =315,10.

A.2.85. 5-(2-Etoxy-6-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-tetrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 5-(4-bromo-2-etoxy-6-flophenyl)-1H-tetrazol. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 335,03.

A.2.85.1. 5-(4-Bromo-2-etoxy-6-flophenyl)-1H-tetrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.84., sử dụng 4-bromo-2-etoxy-6-flobenzonitril. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 288,96.

A.2.85.2. 4-Bromo-2-etoxy-6-flobenzonitril

Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung từng giọt natri etoxit (375 mg, 5,5 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2,6-diflobenzonitril (1,00 g, 4,59 mmol) trong THF khan (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn

hợp phản ứng vào dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, chiết bằng DCM (3x). Các phần chiết gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (1,10 g, 98%). LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.2.86. N-Etyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)anilin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 5-bromo-N-etyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)anilin. LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]+ = 316,14.

A.2.86.1. 5-Bromo-N-etyl-2-(1H-tetrazol-5-yl)anilin

Dung dịch chứa 4-bromo-2-(etylamino)benzonitril (387 mg, 1,72 mmol) trong EtOH (12 mL) được xử lý với natri azit (374 mg, 5,76 mmol) và kẽm bromua (465 mg, 2,06 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp bằng MW trong ống bịt kín ở 150°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 0,1N và chiết hai lần bằng DCM. Các phần chiết được làm khô bằng $MgSO_4$ và bay hơi dung môi. Tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/DCM/EtOAc 1:0:0 đến 0:3:1 thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (363 mg, 79%). LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 268,02.

A.2.87. Metyl 3-propoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.66., sử dụng metyl 3-propoxythiophen-2-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 245,11 (axit boronic, từ sự thủy phân của este pinacol trên cột LCMS).

A.2.87.1. Metyl 3-propoxythiophen-2-carboxylat

Bổ sung từng phần NaH (60% huyền phù trong dầu, 316 mg, 7,9 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-hydroxythiophen-2-carboxylat (1,00 g, 6,32 mmol) trong DMF khan (12 mL), đã làm lạnh ở 0°C. Khi kết thúc sự bốc hơi khí, bổ sung từng giọt 1-bromopropan (0,64 mL, 6,95 mmol) vào. Sau 5 phút ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó ở 40°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp

phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không, thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,17 g, 92%). LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 201,12.

A.2.88. Metyl 3-butoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.66., sử dụng metyl 3-butoxythiophen-2-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,65 phút; [M+H]+ = 245,16 (axit boronic, từ sự thủy phân của este pinacol trên cột LCMS).

A.2.88.1. Metyl 3-butoxythiophen-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.87.1., sử dụng butyl bromua. LC-MS A: t_R = 0,85 phút; [M+H]+ = 215,11.

A.2.89. Metyl 3-isopropoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.66., sử dụng metyl 3-isopropoxythiophen-2-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,73 phút; [M+H]+ = 259,12 (axit boronic, từ sự thủy phân của este pinacol trên cột LCMS).

A.2.89.1. Metyl 3-isopropoxythiophen-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.87.1., sử dụng 2-bromopropan. LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 201,16.

A.2.90. 5-(2-Metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-tetrazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.84., sử dụng 2-metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 303,12.

A.2.90.1. 2-Metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril

Bổ sung iodometan (0,305 mL, 4,9 mmol) vào dung dịch chứa 2-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzonitril (1,00 g, 4,08 mmol),

K_2CO_3 (1,13 g, 8,16 mmol) trong DMF (4 mL) và gia nhiệt hỗn hợp ở 120°C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, phân bố giữa DCM và 1N $NaHCO_3$. Lớp nước được chiết lại bằng DCM, các chất hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (0,93 g, 88%). LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+MeCN+H]+ = 301,13.

A.2.91. 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-[1,2,4]triazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 1-(4-bromophenyl)-1H-[1,2,4]triazol. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 272,25.

A.2.92. 5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 5-(4-bromophenyl)isoxazol. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+MeCN+H]+ = 313,24.

A.2.93. 4-Metyl-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 5-(4-bromophenyl)-4-metylisoxazol. LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+ = 286,21.

A.2.94. 3-Metyl-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 5-(4-bromophenyl)-3-metylisoxazol. LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+ = 286,21.

A.2.95. 3-Metyl-5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng axit 5-(4-bromophenyl)isoxazol-3-carboxylic. LC-MS E: t_R = 0,96 phút; [M-H]+ = 270,16.

A.2.96. Axit 2-clo-6-isobutoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng axit 4-bromo-2-clo-6-isobutoxybenzoic. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 355,12.

A.2.96.1. Axit 4-bromo-2-clo-6-isobutoxybenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., sử dụng 2-metyl-1-propanol. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; không ion hóa.

A.2.97. Axit 2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng axit 4-bromo-2-clo-6-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.2.97.1. Axit 4-bromo-2-clo-6-(2,2,2-trifloetoxy)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.53.1., sử dụng 2,2,2-trifloetanol. LC-MS A: t_R = 0,82 phút; không ion hóa.

A.2.98. Axit 2-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)axetic

Dung dịch chứa etyl 2-(2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)axetat (1,285 g, 3,82 mmol) trong EtOH (15 mL) được xử lý với NaOH 10% (7,64 mL, 19,1 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 30 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Bổ sung dung dịch HCl 2N (15 mL) vào để đạt đến độ pH axit (<1). Chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Làm khô pha hữu cơ thu được bằng $MgSO_4$ và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột nhão màu cam. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]=323,12.

A.2.98.1. Etyl 2-(2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)axetat

Dung dịch chứa 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (3,47 g, 12,5 mmol) trong DMF khan (50 mL) được xử lý lần lượt với Cs_2CO_3 (6,10 g, 18,7 mmol) và etyl bromoaxetat (1,48 mL, 13,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào đó, và chiết hỗn

hợp này bằng Et_2O (x 3). Sau đó, các lớp hữu cơ gom lại được rửa lần lượt bằng nước (x 2) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng dầu không màu (1,46g, 77%). LC-MS A: t_R = 0,94 phút; [M+H] =351,18.

A.2.99. (2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)glyxin

Bổ sung $LiOH.H_2O$ (51 mg, 1,21 mmol) vào dung dịch chứa metyl (2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)glyxinat (207 mg, 0,61 mmol) trong THF/H_2O (4:1) (5 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Xử lý hỗn hợp với dung dịch HCl 1N (1 mL) và chiết bằng EtOAc, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (0,151 g, 78%). LC-MS A: t_R = 0,82 phút; [M+H]=322,07.

A.2.99.1. Metyl (2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)glyxinat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng metyl (4-bromo-2-etoxyphenyl)glyxinat. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 336,28.

A.2.99.2. Metyl (4-bromo-2-etoxyphenyl)glyxinat

Bổ sung DiPEA (0,673 mL, 3,96 mmol) sau đó là metyl bromoaxetat (0,275 mL, 2,9 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-etoxyanilin (0,60 g, 2.64 mmol) trong DMF (2,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ trong thiết bị vi sóng. DMF được bay hơi trong điều kiện độ chân không cao và cặn được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng Hept/EtOAc 1:0 đến 17:3 để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu đỏ sẫm (0,71 g, 94%). LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 288,08.

Theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất A.2.3, được mô tả trên đây, các dẫn xuất axit boronic dưới đây được tổng hợp, bắt đầu từ các halogenua tương ứng có trên thị trường (xem bảng 4).

Bảng 4: Các dẫn xuất axit boronic A.2.100. – A.2.109.

Số	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
A.2.100.	2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin	0,73 (A)	264,25
A.2.101.	4,4-Dimetyl-2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4,5-dihydrooxazol	0,73 (A)	302,22
A.2.102.	2-Etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol	0,87 (A)	Không ion hóa
A.2.103.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-ol	0,82 (A)	290,10
A.2.104.	3-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on	0,38 (E)	287,14
A.2.105.	1,2-Dimetyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol	0,67 (A)	299,20
A.2.106.	5-Metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol	0,66 (A)	285,24
A.2.107.	2.5-Dimetyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol	0,68 (A)	299,22
A.2.108.	2-Xyclopropyl-1-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol	0,70 (A)	325,16
A.2.109.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol-3-ol	0,85 (A)	288,17

Theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất A.2.98.1, được mô tả trên đây, các dẫn xuất axit boronic dưới đây được tổng hợp, bắt đầu từ các dẫn xuất axit boronic tương ứng có bán trên thị trường và các alkyl halogenua (xem bảng 5).

Bảng 5: Các dẫn xuất axit boronic A.2.110. – A.2.114.

Số	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
A.2.110.	Metyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometoxy)phenoxy)axetat	0,98 (A)	376.99
A.2.111.	Metyl 2-(2-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy) axetat	0,96 (A)	321,17
A.2.112.	Metyl 2-(2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy) propanoat	0,94 (A)	351,23
A.2.113.	Etyl 2-(2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)-2-floaxetat	0,99 (A)	369,12
A.2.114.	Metyl 2-(2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy) axetat	0,94 (A)	327,10

A.2.115. Axit 2-(2-propoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetic

Bổ sung NaOH (dung dịch nước 10%, 3,4 mL) vào dung dịch chứa propyl 2-(2-propoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat (308 mg, 0,85 mmol) trong EtOH (9 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ EtOH trong chân không. Độ pH của lớp nước kiềm tính thu được được điều chỉnh đến pH=3-4 sử dụng dung dịch HCl 1N và chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi trong chân

không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (0,238 g, 87%). LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]= 321,08.

A.2.115.1. Propyl 2-(2-propoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng propyl 2-(4-bromo-2-propoxyphenyl)axetat. LC-MS A: t_R = 1,04 phút; [M+H]+ = 363,12.

A.2.115.2. Propyl 2-(4-bromo-2-propoxyphenyl)axetat

Bổ sung 1-iodopropan (1,38 mL, 14 mmol, 2,2 đương lượng) và Cs_2CO_3 (6,23 g, 19,1 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-bromo-2-hydroxyphenylaxetic (1,50 g, 6,37 mmol) trong DMF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào đó và loại bỏ DMF trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được phân bố giữa EtOAc và nước. Chiết lại lớp nước hai lần bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng FC (H:EE 100:0 đến 90:10), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (0,775 g, 39%). LC-MS A: t_R = 1,00 phút; [M+H]+ = 315,07.

Theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất A.2.115. được mô tả trên đây, các dẫn xuất axit boronic dưới đây được tổng hợp, sử dụng alkyl iodua tương ứng (xem bảng 6).

Bảng 6: Các dẫn xuất axit boronic A.2.116. – A.2.117.

Số	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
A.2.116.	Axit 2-(2-Butoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetic	0,92 (A)	335,18
A.2.117.	Axit 2-(2-Xyclobutoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetic	0,88 (A)	333,15

A.2.118. Axit 2-butoxy-6-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-butoxy-6-flobenzoic. LC-MS A: t_R = 0,92 phút; [M+H]= 339,21.

A.2.118.1. Axit 4-bromo-2-butoxy-6-flobenzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.115., bắt đầu bằng metyl 4-bromo-2-butoxy-6-flobenzoat. LC-MS E: t_R = 0,52 phút; [M-H]+ = 290,89.

A.2.118.2. metyl 4-bromo-2-butoxy-6-flobenzoat

Bổ sung Cs_2CO_3 (2,62 g, 8,03 mmol) sau đó là 1-iodobutan (0,685 mL, 6,02 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-bromo-2-flo-6-hydroxybenzoat (1,00 g, 4,02 mmol) trong DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 2 giờ trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm, cặn cô được phân bố giữa DCM và nước. Lớp nước được chiết lại bằng DCM, các chất hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc 1:0 đến 19:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,24 g, 99%). LC-MS A: t_R = 0,98 phút; [M+H]+ = 306,84.

A.2.119. Axit 2-Butoxy-6-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 4-bromo-2-butoxy-6-clobenzoic. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]= 355,16.

A.2.119.1. Axit 4-Bromo-2-butoxy-6-clobenzoic

Bổ sung từng phần NaH (347 mg, 8,68 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-bromo-2-flo-6-clobenzoic (1,00 g, 3,95 mmol) trong DMF khan (7 mL) ở 0°C. Khi kết thúc sự bốc hơi khí, dung dịch chứa 1-butanol (0,397 mL, 4,34 mmol) trong DMF khan (3 mL) được bổ sung từng giọt vào. Khi kết thúc sự bốc hơi khí, nó được gia nhiệt lên 90°C trong 1 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước. Điều chỉnh độ pH đến bằng 1 bằng dung dịch HCl 1N và sau đó chiết ba lần bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa

bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không, thu được một cách định lượng sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+MeCN]+ = 349,99

A.2.120. Metyl metyl(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)carbamat

Bổ sung DIPEA (0,214 mL, 1,25 mmol) và metyl cloformat (0,039 mL, 0,499 mmol) vào dung dịch chứa este pinacol 4-(metylamino)phenylboronat (100 mg, 0,416 mmol) trong DCM khan (3,6 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phân bố hỗn hợp này giữa nước (5 mL) và DCM (5 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng FC (EtOAc-Heptan 2:8) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (92 mg, 63%). LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]= 292,21.

A.2.121. 2-(4-(3-Metoxyoxetan-3-yl)phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Bổ sung NaH, 60% (26,1 mg, 0,652 mmol) vào dung dịch chứa 3-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxetan-3-ol (150 mg, 0,543 mmol) trong DMF (3,2 mL). Huyền phù màu xám được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung iodometan (0,169 mL, 2,72 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung NaH, 60% (26,1 mg, 0,652 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, bổ sung iodometan (0,0845 mL, 1,36 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung NaH, 60% (52,1 mg, 1,3 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng bổ sung iodometan (0,169 mL, 2,72 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Dập tắt phản ứng của huyền phù xám bằng cách bổ sung 12 mL nước. Chiết hỗn hợp hai lần bằng DCM. Lần lượt rửa các phần chiết gom lại bằng nước và nước muối, làm khô ($MgSO_4$) và cô trong chân không. Tinh chế bằng FC (gradien Heptan/AcOEt) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 13%). LC-MS A: t_R = 0,90 phút; không ion hóa.

A.2.122. Etyl 2-((2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)amino)-2-oxoaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng etyl 2-((4-bromo-2-etoxyphenyl)amino)-2-oxoaxetat. LC-MS A: t_R = 0,98 phút; [M+H]= 364,21.

A.2.122.1. Etyl 2-((4-bromo-2-etoxyphenyl)amino)-2-oxoaxetat

Bổ sung TEA (0,748 mL, 5,32 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-etoxyanilin (1,10 g, 4,84 mmol) trong DCM (35 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và bổ sung từng giọt etyl oxalyl clorua (0,61 mL, 5,32 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút ở 0°C sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa etyl axetat và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$. Tách hai lớp và rửa các lớp hữu cơ bằng nước, nước muối sau đó làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu (1,52 g, 99%). LC-MS A: t_R = 0,92 phút; [M+MeCN]+ = 316,04.

A.2.123. Metyl (2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)alaninat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng metyl (4-bromo-2-etoxyphenyl)alaninat. LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+= 350,25.

A.2.123.1. Metyl (4-bromo-2-etoxyphenyl)alaninat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.99.2. sử dụng metyl 2-bromopropionat. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 304,12.

A.2.124. 2-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)benzo[d]oxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 2-(4-bromo-2-etoxyphenyl)benzo[d]oxazol. LC-MS A: t_R = 1,02 phút; [M+H]+= 366,20.

A.2.124.1. 2-(4-Bromo-2-etoxyphenyl)benzo[d]oxazol

Bổ sung 2-aminophenol (481 mg, 4,37 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-2-etoxybenzaldehyt (1,00 g, 4,37 mmol) trong MeOH (25 mL) ở nhiệt độ trong

phòng trong khí quyển argon. Khuấy dung dịch thu được qua đêm ở 45°C, sau đó cô trong chân không. Hòa tan phần cặn cô trong THF (5 mL) và DCM (22,5 mL) và bổ sung DDQ (2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-Benzoquinon) (991 mg, 4,37 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng cặn màu vàng (1,40 g, 99%). LC-MS A: t_R = 0,97 phút; [M+H]+ = 318,09.

A.2.125. 2-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-4,5-dimetyloxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 2-(4-bromo-2-etoxyphenyl)-4,5-dimetyloxazol. LC-MS A: t_R = 0,92 phút; [M+H]+= 344,27.

A.2.125.1. 2-(4-Bromo-2-etoxyphenyl)-4,5-dimetyloxazol

Bổ sung DCC (1042 mg, 5 mmol) vào dung dịch chứa axetyl metyl carbinol (379 mg, 4 mmol) và 4-DMAP (125 mg, 1 mmol) trong DCM (25 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp thu được 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó lọc. Cô dịch lọc trong chân không. Xử lý cặn cô bằng AcOH (15 mL) và amoni axetat (1573 mg, 20 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp thu được trong 1 giờ 30 phút ở điều kiện hồi lưu sau đó tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và nước. Các pha được tách riêng và chiết lớp nước thêm một lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng cặn màu vàng (1,40 g, 99%). LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]+ = 295,99.

A.2.126. 2-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 2-(4-bromo-2-etoxyphenyl)oxazol. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+= 316,25.

A.2.126.1. 2-(4-Bromo-2-etoxyphenyl)oxazol

Bổ sung chất phản ứng Eaton (Phospho pentoxit, 7,7% trọng lượng trong axit metansulfonic) (13,6 mL, 6,62 mmol) vào 4-bromo-N-(2.2-dimetoxyetyl)-2-etoxybenzamit (550 mg, 1,66 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp thu được ở 145°C sử dụng thanh đã được làm ấm trước trong 6 giờ sau đó dừng việc gia nhiệt và để hỗn hợp phản ứng nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót hỗn hợp phản ứng lên nước đá và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút sau đó chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu đen (475mg, 100%). LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 268,1.

A.2.126.2. 4-Bromo-N-(2.2-dimetoxyetyl)-2-etoxybenzamit

Hòa tan axit 4-bromo-2-etoxybenzoic (500 mg, 2 mmol) trong DMF (14 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí argon. Làm lạnh dung dịch thu được đến 0°C và bổ sung 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (587 mg, 3 mmol), HOBT Hydrat (461 mg, 3 mmol) và DIPEA (1,37 mL, 8 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 phút ở 0°C sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung aminoaxetaldehyt dimetyl axetal (0,242 mL, 2,2 mmol) vào sau đó là 4-DMAP (62,3 mg, 0,5 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng cặn thu được trong EtOAc, rửa bằng HCl 0,1N, dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$, nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (550mg, 83%). LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 302,11.

A.2.127. Axit 5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(2,2,2-trifloetoxy)thiophen-2-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.1., bắt đầu bằng axit 3-(2,2,2-trifloetoxy)thiophen-2-carboxylic. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; không ion hóa.

A.2.127.1. Axit 3-(2,2,2-trifloetoxy)thiophen-2-carboxylic

Bổ sung từng phần NaH (huyền phù 60% trong dầu, 408 mg, 10,2 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-flothiophen-2-carboxylic (678 mg, 4,64 mmol) trong DMF khan (11 mL) ở 0°C. Khi kết thúc sự bốc hơi khí, bổ sung từng giọt 2,2,2-trifloetanol (0,391 mL, 5,1 mmol) vào. Sau 10 phút ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Sau đó nó được làm lạnh đến 0°C và dập tắt bằng nước, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được phân bố giữa nước và EtOAc. Lớp nước được chiết lại hai lần bằng EtOAc. Các pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng FC (H:EE 100:0 đến 70:30), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (365 mg, 35%). LC-MS A: t_R = 0,67 phút, không ion hóa.

A.2.128. Metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng metyl 4-bromo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat. LC-MS A: t_R = 0,97 phút; [M+H]+ = 361,13.

A.2.128.1. Metyl 4-bromo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzoat

Dung dịch chứa metyl 4-bromo-2-hydroxbenzoat (300 mg, 1,3 mmol) và K_2CO_3 (549 mg, 3,9 mmol) trong DMF (6 mL) được xử lý với 1,1,1-triflo-2-iodoetan (0,384 mL, 3,9 mmol). Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 150°C qua đêm, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý với nước, chiết bằng DCM, và cô thu được hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (186 mg, 46%). LC-MS A: t_R = 0,91 phút, không ion hóa.

A.2.129. 3-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 3-(4-bromo-2-etoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on. LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 333,06.

A.2.129.1. 3-(4-Bromo-2-etoxyphenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on

Dung dịch chứa (Z)-4-bromo-2-etoxy-N'-hydroxybenzimidamit (1,395 g, 5,38 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (1,31 g, 8,08 mmol) và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (1,23 mL, 8,08 mmol) trong dioxan (20 mL) được khuấy ở 90°C trong 4 giờ 30 phút. Khi ở nhiệt độ trong phòng, sản phẩm kết tủa ra khi bổ sung dung dịch HCl 1M. Dioxan được bay hơi một phần thông qua dòng khí N_2 trước khi lọc chất rắn trong chân không, rửa bằng nước.

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (1,375 g, 90%). LC-MS A: t_R = 0,81 phút, [M+MeCN]+ = 325,89.

A.2.129.2. (Z)-4-Bromo-2-etoxy-N'-hydroxybenzimidamit

Huyền phù chứa 4-bromo-2-etoxybenzonitril (1,50 g, 6,5 mmol), hydroxylamin hydroclorua (913 mg, 13 mmol) và $NaHCO_3$ (1,365 g, 16,3 mmol) trong nước (1,32 mL) và EtOH (26,6 mL) được khuấy trong ống được bịt kín ở 90°C trong 3 giờ. Khi ở nhiệt độ trong phòng, sản phẩm kết tủa ra khỏi hỗn hợp phản ứng khi bổ sung nước. Chất rắn được lọc ra trong điều kiện chân không cao, rửa bằng nước và một ít Et_2O. Sản phẩm thu hoạch đầu tiên là hợp chất tinh khiết nêu ở đề mục này (947mg) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. Chiết dịch lọc bằng AcOEt. Lớp hữu cơ sau đó được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (hept/AcOEt 5:5) để thu được sản phẩm thu hoạch khác là hợp chất tinh khiết nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (448 mg), kết hợp với mẻ đầu từ bước kết tủa. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (1,395 g, 83%). LC-MS A: t_R = 0,53 phút, [M+H]+ = 259,03.

A.2.130. Axit 2-(3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)axetic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 2-(5-bromo-3-etoxythiophen-2-yl)axetic. LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 333,06.

A.2.130.1. Axit 2-(5-bromo-3-etoxythiophen-2-yl)axetic

Bổ sung từng phần N-bromsucxinimit (237 mg, 1,32 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(3-etoxythiophen-2-yl)axetic (205 mg, 1,1 mmol) trong DMF (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C qua đêm. Bổ sung N-bromsucxinimit (237 mg,

1,32 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 2 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch HCl 1N (5mL) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept/DCM 1:0 đến 0:1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (0,195 g, 67%). LC-MS E: t_R = 0,47 phút, [M-H]+ = 262,95.

A.2.130.2. Axit 2-(3-Etoxythiophen-2-yl)axetic

Bổ sung cẩn thận natri (65,2 mg, 2,84 mmol) ở 0°C vào EtOH (3,76 mL, 64,5 mmol) trong điều kiện khuấy và khí quyển N_2. Sau đó bổ sung CuO (51,3 mg, 0,645 mmol) và KI (21,4 mg, 0,129 mmol) vào, sau đó là axit 2-(3-bromothiophen-2-yl)axetic (300 mg, 1,29 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 1 giờ trong lò vi sóng, sau đó ở 130°C trong 1 giờ và ở 150°C trong 1 giờ. Rót hỗn hợp vào dung dịch HCl 2N (5mL) và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC (Hept/DCM 1:0 đến 0:1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (1,395 g, 83%). LC-MS E: t_R = 0,35 phút, [M-H]+ = 185,10.

A.2.131. 4-(2-Metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 4-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-1H-imidazol. LC-MS A: t_R = 0,66 phút; [M+H]+ = 301,19.

A.2.131.1. 4-(4-Bromo-2-metoxyphenyl)-1H-imidazol

Khuấy hỗn hợp chứa 2-bromo-1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)etan-1-on (2,30 g, 7,47 mmol) trong formamit (25 mL, 314 mmol) ở 165°C trong 8 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept->100% AcOEt) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn nhớt màu be, chất rắn này được nghiền tiếp bằng một chút heptan để thu được bột màu be (0,84 g, 44%). LC-MS A: t_R = 0,58 phút, [M+H]+ = 253,09.

A.2.131.2. 2-Bromo-1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)etan-1-on

Dung dịch chứa 1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)etan-1-on (3,04 g, 13,3 mmol) và đồng(II) bromua (4,50 g, 19,9 mmol) trong EtOAc (30 mL) được khuấy ở 100°C qua đêm. Khi ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá. Hỗn hợp hai pha này được lọc, sau đó độ pH được điều chỉnh bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và các pha được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi. Cặn được nghiền bằng MeOH, lọc và làm khô trong chân không (chất rắn màu nâu, 2,40 g, 59%). LC-MS A: t_R = 0,89 phút, không ion hóa.

A.2.132. Metyl 1-etyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng metyl 1-etyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazol-5-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,54 phút; [M+H]+ = 199,26 (khối axit boronic từ sự thủy phân boronat trên LCMS).

A.2.132.1. Metyl 1-etyl-3-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1H-pyrazol-5-carboxylat

Bổ sung TEA (6,32 mL, 45,4 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-etyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-carboxylat (814 mg, 4,54 mmol) và N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (2153 mg, 5,91 mmol) trong DCM (15 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong điều kiện áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng FC (Hept:EtOAc 1:0 đến 9:1), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất lỏng không màu (1,061 g, 77%). LC-MS A: t_R = 0,93 phút, không ion hóa.

A.2.132.2. Metyl 2-etyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-carboxylat

Bổ sung etylhydrazin oxalat (2,00 g, 12,8 mmol) vào dung dịch chứa dimetyl axetylendicarboxylat (1,75 mL, 14,1 mmol) trong toluen (20 mL) và AcOH (20 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó hồi lưu trong 4 giờ, và làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp này trong chân không, phân bố giữa EtOAC và $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong

chân không, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột nhão màu vàng (863mg, 40%). LC-MS A: t_R = 0,57 phút, [M+H]+=171,03.

A.2.133. 5-(2-Metoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)isoxazol-3-ol

Ở -78°C, trong khí nitơ, bổ sung từng giọt butyllithi (1,6M trong hexan, 1,1 mL, 1,76 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 5-(4-bromo-2-metoxyphenyl)isoxazol-3-ol (158 mg, 0,585 mmol) trong THF khan (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 25 phút, sau đó bổ sung từng giọt axit isopropoxyboronic, este pinacol (0,418 mL, 2,05 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 45 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Dập tắt phản ứng của hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept->Hept/EtOAc 9:1 đến 8:2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (42 mg, 23%). LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 318,14.

A.2.133.1. 5-(4-Bromo-2-metoxyphenyl)isoxazol-3-ol

Bổ sung từng giọt dung dịch HCl đặc (6,8 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù được khuấy chứa 3-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-3-oxo-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamit (284 mg, 0,763 mmol) trong MeOH (1,7 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước (4 mL) vào và lọc kết tủa, rửa bằng 1,2mL nước để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (169mg, 82%) LC-MS A: t_R = 0,79 phút, [M+H]+ = 271,99.

A.2.133.2. 3-(4-Bromo-2-metoxyphenyl)-3-oxo-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamit

Lần lượt bổ sung O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (512 mg, 4,19 mmol) và DMAP (433 mg, 3,55 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa etyl 3-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanoat (971 mg, 1,33 mmol) trong NMP khô (15,7 mL). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 115°C và khuấy qua đêm, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Phân bố hỗn hợp này giữa 40mL HCl 0,5M (pH=2) và 40mL EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa ba lần bằng 40ml dung dịch NaCl bão hòa. Lớp nước được chiết lại bằng 40ml EA. Các lớp hữu cơ được

gom lại, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept-EtOAc), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (301mg, 25%). LC-MS A: t_R = 0,76 phút, [M+H]+= 373,98.

A.2.133.3. Etyl 3-(4-bromo-2-metoxyphenyl)-3-oxopropanoat

Hòa tan 1-(4-bromo-2-metoxyphenyl)etanon (1,00 g, 4,37 mmol) trong dietyl carbonat (5,6 mL, 46,2 mmol). Bổ sung cẩn thận NaH (huyền phù 66% trong dầu, 384 mg, 9,6 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung cẩn thận nước vào và chiết hỗn hợp này hai lần bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept-EtOAc, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (933mg, 71%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút, [M+H]+= 303,01

A.2.134. 1,5-Dimetyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 4-(4-bromophenyl)-1,5-dimetyl-1H-imidazol. LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 299,19.

A.2.134.1. 4-(4-Bromophenyl)-1,5-dimetyl-1H-imidazol

Bổ sung NaH (huyền phù 60% trong dầu, 25,3 mg, 0,633 mmol) ở 0°C, trong điều kiện khí nitơ, vào dung dịch được khuấy chứa 5-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazol (100 mg, 0,422 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó bổ sung iodometan (0,032 mL, 0,506 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (tỷ lệ các chất đồng phân vùng là 4:1) dưới dạng chất rắn màu be (99 mg, 93%). LC-MS A: t_R = 0,58 phút, [M+H]+ = 251,10.

A.2.135. 3-(5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)oxetan-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.1., bắt đầu bằng 3-(thiophen-2-yl)oxetan-3-ol. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; không ion hóa.

A.2.135.1. 3-(Thiophen-2-yl)oxetan-3-ol

Bổ sung butyllithi (1,6M trong hexan, 0,45 mL, 0,721 mmol) vào dung dịch chứa 2-bromothiophen (0,0594 mL, 0,601 mmol) trong Et_2O (2.1 mL) đã làm lạnh ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó bổ sung từng giọt 3-oxetanon (0,0533 mL, 0,902 mmol) trong Et_2O (0,7 mL) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C và để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng dung dịch bằng nước, chiết lớp nước ba lần bằng EtOAc và làm khô các lớp hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế cặn thu được bằng FC (Hept đến Hept/EtOAc 8:2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (62 mg, 66%). LC-MS A: t_R = 0,49 phút, không ion hóa.

A.2.136. 3-(3-Metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)oxetan-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.1., bắt đầu bằng 3-(3-metoxythiophen-2-yl)oxetan-3-ol. LC-MS A: t_R = 0,78 phút; $[M-H_2O]+$ = 295,12.

A.2.136.1. 3-(3-Metoxythiophen-2-yl)oxetan-3-ol

Bổ sung từng giọt butyllithi (1,6M trong Hexan, 6,4 mL, 10,3 mmol) ở 0°C vào dung dịch được khuấy chứa 3-metoxythiophen (1,00 g, 8,58 mmol) và N,N,N',N'-tetrametyletylendiamin (1,55 mL, 10,3 mmol) trong Et_2O (30 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó bổ sung từng giọt 3-oxetanon (0,761 mL, 12,9 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 35 phút, sau đó pha loãng bằng nước, lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept đến Hept/EtOAc 8:2) để thu

được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1-123 g, 70%). LC-MS A: t_R = 0,53 phút; [M-H2O]+ = 169,04.

A.2.137. 2-(5-(3-Metoxyoxetan-3-yl)thiophen-2-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.1., bắt đầu bằng 3-metoxy-3-(thiophen-2-yl)oxetan. LC-MS A: t_R = 0,88 phút; không ion hóa.

A.2.137.1. 3-Metoxy-3-(thiophen-2-yl)oxetan

Bổ sung NaH (huyền phù 60% trong dầu khoáng, 0,062 mg, 1,86 mmol) vào dung dịch chứa 3-(thiophen-2-yl)oxetan-3-ol (A.2.135.1) (242 mg, 1,55 mmol) trong DMF (12,1 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở 0°C. Iodometan (0,145 mL, 2,32 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy và được theo dõi bằng LCMS/TLC cho đến khi hoàn thành phản ứng. Bổ sung EtOAc vào và rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch $NaHCO_3$. Các lớp hữu cơ được làm khô, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept đến Hept/EtOAc 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (187 mg, 71%). LC-MS A: t_R = 0,67 phút; không ion hóa.

Theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất A.2.3. được mô tả trên đây, các dẫn xuất axit boronic dưới đây được tổng hợp, bắt đầu từ các halogenua tương ứng có bán trên thị trường (xem bảng 7).

Bảng 7: Các dẫn xuất axit boronic A.2.138. – A.2.144.

Số	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z [M+H]+
A.2.138.	3-Metoxy-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol	0,86 (A)	275,21

A.2.139.	1-Metyl-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on	0,80 (A)	289,18
A.2.140.	2-Metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydro-3H-indazol-3-on	0,76 (A)	275,23
A.2.141.	1-Metyl-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydro-3H-indazol-3-on	0,77 (A)	275,27
A.2.142.	Axit 3-(Etylthio)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic	0,42 (E)	307,15
A.2.143.	5-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-[1,2,3]triazol	0,80 (A)	272,26
A.2.144.	Axit 3-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propanoic	0,87 (A)	321,18

A.2.145. Etyl 2-(3-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indazol-1-yl)axetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 3-(3-bromo-5-etoxyphenoxy)propanoic. LC-MS E: t_R = 0,49 phút; $[M-H]^+$ = 335,14.

A.2.145.1. Axit 3-(3-Bromo-5-etoxyphenoxy)propanoic

Bổ sung etyl bromoaxetat (0,557 mL, 4,69 mmol) vào hỗn hợp chứa 6-bromo-1,2-dihydro-3H-indazol-3-on (1,00 g, 4,69 mmol), kali cacbonat (1,97 g, 14,1 mmol) và DMF (16 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 60 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (260 mL), axit hóa bằng dung dịch HCl 2N và chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được nghiền trong DCM để thu được kết tủa màu trắng tương ứng với 6-bromo-1,2-dihydro-3H-indazol-3-on không được phản ứng và dịch lọc được tinh chế tiếp bằng FC (heptan/AcOEt 6:4)

để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (744 mg, 26%). LC-MS A: t_R = 0,74 phút; $[M+H]^+$ = 300,91.

A.2.146. Axit 3-(3-Etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 3-(4-bromo-3-etoxyphenoxy)propanoic. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; $[M+H]^+$ = 337,17.

A.2.146.1. Axit 3-(4-Bromo-3-etoxyphenoxy)propanoic

Lọ vi sóng được nạp 3-bromo-5-etoxyphenol (600 mg, 2,76 mmol), H_2O (2 mL), NaOH 32% (0,615 mL, 6,63 mmol) và axit 3-clopropionic (337 mg, 3,04 mmol). Lọ này được bịt kín và chiếu xạ ở 120°C, trong 15 phút ở mức năng lượng cao. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong nước và độ pH được giảm đến pH = 9 bằng dung dịch HCl 2N sau đó được chiết hai lần bằng EtOAc. Sau đó axit hóa lớp nước kiềm tính đến độ pH=2 và chiết hai lần bằng EtOAc: các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi đến khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (187 mg, 23%). LC-MS E: t_R = 0,51 phút; $[M-H]^+$ = 287,05.

A.2.147. Axit 3-(2-Etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng axit 3-(4-bromo-2-etoxyphenoxy)propanoic. LC-MS E: t_R = 0,45 phút; $[M-H]^+$ = 335,18.

A.2.147.1. Axit 3-(4-Bromo-2-etoxyphenoxy)propanoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.146.1., bắt đầu bằng (4-bromo-2-etoxyphenol. LC-MS E: t_R = 0,48 phút; $[M-H]^+$ = 287,01.

A.2.148. Axit 2-Etoxy-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic

Etyl 2-etoxy-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (960 mg, 2,38 mmol) được hòa tan trong MeOH/THF (1:1) (10 mL). Bổ sung NaOH 10% (4,77 mL, 11,9 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, xử lý bằng HCl 2N để đạt đến độ pH axit (<2) và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ thu được được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (735 mg, 99%). LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+MeCN]^+$ = 352,2.

A.2.148.1. Etyl 2-etoxy-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3. bắt đầu bằng etyl 4-bromo-2-etoxy-3-flobenzoat. LC-MS A: t_R = 1,10 phút; $[M+H]^+$ = 339,26

A.2.148.2. Etyl 4-bromo-2-etoxy-3-flobenzoat

Bổ sung etyl iodua (0,508 mL, 6,35 mmol) vào dung dịch chứa 4-bromo-3-flo-2-hydroxybenzoic (750 mg, 3,1 mmol) và K_2CO_3 (1,07 g, 7,74 mmol) trong DMF (6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 60 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa DCM và nước muối. Lớp nước được chiết lại bằng DCM, các chất hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối sau đó làm khô ($MgSO_4$), và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam sẫm. LC-MS A: t_R = 1,03 phút; $[M+H]^+$ = 291,01

A.2.149. 2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzensulfonamit

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng 4-bromo-2-etoxybenzensulfonamit. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; $[M+H]^+$ = 328,26.

A.2.149.1. 4-Bromo-2-etoxybenzensulfonamit

Hòa tan natri etoxit (0,546 mL, 6,61 mmol) trong DMF (11 mL). Bổ sung từng giọt 4-bromo-2-flobenzensulphonamit (1,20 g, 4,72 mmol) trong DMF (5 mL) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó tăng nhiệt độ lên 60°C trong 2 giờ. Bổ sung natri etoxit (0,39 mL, 4,72 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm một giờ nữa. Phân bố hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc và

nước. Rửa pha hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng FC (H/EtOAc từ 0:100 đến 50:50), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (841 mg, 64%). LC-MS A: t_R = 0,78 phút; không ion hóa.

A.2.150. 5-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1H-[1,2,3]triazol

Bổ sung azidotrimetylsilan (0,136 mL, 0,97 mmol) vào dung dịch chứa đồng(I) iodua (6,22 mg, 0,0323 mmol) và 2-(3-etoxy-4-ethynylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (176 mg, 0,647 mmol) trong DMF/MeOH (9:1) (2 mL) trong khí Ar trong lọ MW. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 130°C trong 20 phút trong lò vi sóng, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua bộ lọc 0,45 um Whatman và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc, 1:0 đến 7:3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,97 phút; $[M+H]^+$ = 316,32.

A.2.150.1. 2-(3-Etoxy-4-etynylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (dung dịch 10% trong MeCN, 4,67 mL, 2,06 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 2-etoxy-4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzaldehyt (500 mg, 1,72 mmol) và K_2CO_3 (475 mg, 3,44 mmol) trong MeOH (7 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô, DCM và nước được bổ sung vào. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (2x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (1x), làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC (Hept/DCM 0 đến 25%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (176 mg, 38%). LC-MS A: t_R = 1,09 phút; $[M+H]^+$ = 273,36.

A.2.151. Metyl (E)-3-(3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)acrylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.1., bắt đầu bằng metyl (E)-3-(3-etoxythiophen-2-yl)acrylat. LC-MS A: t_R = 1,02 phút; [M+H]+ = 339,14.

A.2.151.1. Metyl (E)-3-(3-etoxythiophen-2-yl)acrylat

Huyền phù chứa 3-etoxythiophen-2-carbaldehyt (2,90 g, 18,6 mmol), metyl bromoaxetat (3,07 mL, 33,4 mmol), và triphenylphosphin (7,305 g, 27,8 mmol) trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. THF (30 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó nó được chiết hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc 9:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam sẫm (2,9 g, 100%). LC-MS A: t_R = 0,69 phút; $[M+MeCN]^+$ = 198,26.

A.2.152. Axit 3-(3-Etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)propanoic

Bổ sung Pd/C 5% ướt (50 mg) vào dung dịch chứa metyl (E)-3-(3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)acrylat [A.2.151.] (250 mg, 0,786 mmol) trong MeOH (15 mL). Sau đó bình được làm trơ hóa bằng khí N_2 và phun xối bằng H_2. Đặt hỗn hợp vào nồi hấp và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất H_2 là 4 Bar, sau đó trong 1 ngày ở 50°C dưới áp suất H_2 là 4 bar. Sau khi lọc trên máy lọc whatman, bổ sung NaOH 10% (1,18 mL, 11,8 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó xử lý nó bằng dung dịch HCl 2N cho đến khi độ pH<1 và chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng sẫm (287 mg, 74%). LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 327,09.

A.2.153. 3-Etoxy-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclobut-3-en-1,2-dion

Hòa tan 3-etoxy-4-(tributylstannyl)xyclobut-3-en-1,2-dion (335 mg, 0,807 mmol) và este pinacol 4-iodophenylboronat (298 mg, 0,904 mmol) trong DMF (4 mL) với sự sục khí N_2 trong 5 phút. Bổ sung trans-benzyl(clo)bis(triphenylphosphin)paladi(II) (36,7 mg, 0,0484 mmol) và CuI (15,4 mg, 0,0807 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó lọc qua máy lọc vi thủy tinh, cô trong chân không và tinh chế bằng FC (H:EtOAc 100:0 đến 80:20) để thu được hợp chất

nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (127 mg, 48%). LC-MS A: t_R = 0,97 phút; [M+MeCN]+ = 370,07.

A.2.154. Etyl 2-(2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-2-oxoaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., bắt đầu bằng etyl 2-(4-bromo-2-etoxyphenyl)-2-oxoaxetat. LC-MS A: t_R = 0,98 phút; [M+H]+ = 349,19.

A.2.154.1. Etyl 2-(4-bromo-2-etoxyphenyl)-2-oxoaxetat

Bổ sung iodetan (0,799 mL, 9,69 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(4-bromo-2-hydroxyphenyl)-2-oxoaxetic (1,00 g, 3,88 mmol) và K_2CO_3 (1,605 g,) trong DMF (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 2 ngày. Bổ sung K_2CO_3 (1,605 g, 11,6 mmol) và iodetan (0,799 mL, 9,69 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 20 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bằng DCM và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn cô được tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc 1:0 đến 4:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (0,921 g, 79%). LC-MS A: t_R = 0,92 phút; $[M+H]^+$ = 303,03.

A.2.155. Metyl 3-(3-isopropoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)propanoat

Bổ sung vào lọ vi sóng khô dung tích 20 mL, trong khí quyển argon, metyl 3-(3-isopropoxythiophen-2-yl)propanoat (476 mg, 1,88 mmol), bis(pinacolato)diboron (389 mg, 1,5 mmol), (1,5-xyclooctadien)(metoxy)iridi(I) dime (62,2 mg, 0,0938 mmol), 4,4'-di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl (40,3 mg, 0,15 mmol) trong xyclohexan (15 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 125°C trong 15 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch HCl 2N, lọc trên máy lọc Whatman 0,45um, rửa bằng DCM và cô. Tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc 1:0 đến 4:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (518 mg, 78%). LC-MS A: t_R = 1,10 phút; [M+H]+ = 355,22.

A.2.155.1. Metyl 3-(3-isopropoxythiophen-2-yl)propanoat

Bổ sung Pd/C 10% ướt (200 mg) vào dung dịch chứa metyl (E)-3-(3-isopropoxythiophen-2-yl)acrylat (870 mg, 3,84 mmol) trong EtOH (30 mL). Sau

đó bình phản ứng được làm trơ hóa bằng N_2 và phun xối bằng H_2. Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới áp suất H_2 là 5 Bar. Lọc hỗn hợp này trên máy Whatman 0,45um, rửa và cô, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam (2,9 g, 100%). LC-MS A: t_R = 0,95 phút; $[M+H]^+$ = 229,26.

A.2.155.2. Metyl (E)-3-(3-isopropoxythiophen-2-yl)acrylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.151.1., bắt đầu bằng 3-isopropoxythiophen-2-carbaldehyt. LC-MS A: t_R = 1,02 phút; [M+H]+ = 339.14.. LC-MS A: t_R = 0,89 phút; $[M+H]^+$ = 227,18.

A.2.156. Etyl 3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.155., bắt đầu bằng etyl 3-etoxy-1H-pyrol-2-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 310,28.

A.2.157. Metyl 3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.155., bắt đầu bằng metyl 3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)thiophen-2-carboxylat. LC-MS A: t_R = 0,73 phút; không ion hóa.

A.2.157.1. Metyl 3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)thiophen-2-carboxylat

Bổ sung K_2CO_3 (450 mg, 1,95 mmol) và iodoetan (0,159 mL, 1,95 mmol) vào dung dịch chứa metyl 3-(2,2,2-trifloaxetamido)thiophen-2-carboxylat (330 mg, 1,3 mmol) trong DMF (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept/EtOAc 0 đến 15%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (510 mg, 100%). LC-MS A: t_R = 0,83 phút; $[M+MeCN]^+$ = 323,00.

B- Điều chế các ví dụ

Quy trình chung A: Kết hợp Suzuki với $Pd(PPh_3)_4$

Hỗn hợp của dẫn xuất pyrimidin halogenua tương ứng (II) (0,15 mmol), dẫn xuất axit boronic tương ứng (III) (0,18 mmol), và K_2CO_3 2M (0,3 mL, 0,6 mmol) trong etanol (3 mL) được làm sạch bằng argon, bổ sung tetrakis-(triphenylphosphin)-paladi (0,0075 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C qua đêm. Cách khác, phản ứng có thể được thực hiện trong thiết bị vi sóng, ở 120°C trong thời gian 15 đến 30 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua máy lọc vi sợi thủy tinh 0,45 um, rửa bằng EtOH/MeCN và DMF. Tinh chế dịch lọc bằng HPLC điều chế hoặc FC. Cách khác, pha loãng hỗn hợp bằng nước, nếu cần thì điều chỉnh độ pH, và chiết bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế hoặc FC.

Quy trình chung B: Kết hợp Suzuki với $Pd(PPh_3)_4$ sau đó là thủy phân este

Hỗn hợp chứa dẫn xuất pyrimidin halogenua tương ứng (II) (0,15 mmol), dẫn xuất axit boronic tương ứng (III) (0,18 mmol), và K_2CO_3 2M (0,3 mL, 0,6 mmol) trong EtOH (3 mL) được làm sạch bằng argon, bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (0,0075 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 90°C qua đêm. Cách khác, phản ứng có thể được thực hiện trong thiết bị vi sóng, ở 120°C trong thời gian 15 đến 30 phút. Bổ sung NaOH (dung dịch 32%, 0,5 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 đến 20 giờ hoặc ở 90°C trong thời gian 0,5 đến 20 giờ. Sau đó lọc nó qua máy lọc vi sợi thủy tinh 0,45 um, rửa bằng EtOH và nước. Dịch lọc hoặc là được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế hoặc là được pha loãng bằng dung dịch HCl 1N, và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế hoặc bằng FC.

Quy trình chung C: Kết hợp Suzuki với $PdCl_2(dppf)$ sau đó là thủy phân este

Hỗn hợp chứa dẫn xuất pyrimidin halogenua tương ứng (II) (0,15 mmol), dẫn xuất axit boronic tương ứng (III) (0,18 đến 0,3 mmol), và Cs_2CO_3 (0,75 mmol) trong THF (4 mL) và nước (0,5 mL) được làm sạch bằng argon, bổ sung phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với DCM (0,015 mmol) vào đó, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Bổ sung NaOH (dung dịch 32%, 0,5 mL) vào,

và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng qua máy lọc vi sợi thủy tinh 0,45 um, rửa bằng EtOH và nước. Dịch lọc hoặc là được tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế hoặc được pha loãng bằng dung dịch HCl 1N, và chiết 3 lần bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế hoặc bằng FC.

Các hợp chất theo các ví dụ từ 1 đến 745 được liệt kê trong bảng 8 dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng một trong số các quy trình A, B hoặc C nêu trên cho các dẫn xuất pyrimidin halogenua A.1.1. đến A.1.67. kết hợp với các dẫn xuất axit boronic có bán trên thị trường hoặc với các dẫn xuất axit boronic A.2.1. đến A.2.97.

Bảng 8: Các ví dụ từ 1 đến 745

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
1	[6-(4-Amino-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,73 (C)	376,3
2	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metoxy-thiazol-4-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	1,07 (C)	414,3
3	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metoxy-thiazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,95 (C)	414,3
4	[6-(4-Amino-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,67 (C)	392,3
5	Axit 3-clo-5-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,13 (C)	413,2

6	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,11 (C)	407,3
7	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,83 (C)	401,3
8	[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,56 (C)	399,3
9	[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,77 (C)	402,4
10	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,83 (C)	400,3
11	[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,78 (C)	402,4
12	[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,68 (C)	400,4
13	(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-phenyl)-metanol	0,68 (C)	403,4
14	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	1,25 (C)	465,2
15	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,72 (A)	404,95
16	(2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,82 (C)	423,3
17	(2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,76 (C)	407,3

18	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	0,88 (A)	445,0
19	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	1,19 (C)	445,3
20	(2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,97 (C)	425,3
21	(2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,90 (C)	409,4
22	(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-phenyl)-metanol	0,80 (C)	405,4
23	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	0,81 (A)	443,1
24	[6-(4-Aminometyl-3-flo-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,53 (C)	406.4
25	4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit	0,79 (C)	404,3
26	Axit 4-{6-[2-(2.4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic	0,93 (C)	415,4
27	(2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,89 (C)	441,3
28	(2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,82 (C)	425,3
29	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,04 (C)	439,3

30	(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-metanol	0,81 (C)	421,4
31	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzoic	0,93 (C)	419,4
32	(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-phenyl)-metanol	0,73 (C)	421,4
33	Axit 2-Etylsulfanyl-4-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,96 (C)	433,3
34	2,6-Diflo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenol	0,91 (C)	429,3
35	Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic	0,86 (C)	417,3
36	(2-Metoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,70 (C)	419,4
37	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzensulfonic	0,83 (C)	441,3
38	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	1,11 (C)	461,3
39	(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure	0,60 (C)	417,3
40	(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure	0,70 (C)	419,4
41	Axit 2-Amino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,84 (C)	420,3

42	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit	0,72 (C)	420,3
43	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,66 (A)	433,9
44	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4,6-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,31 (C)	481,2
45	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,14 (C)	425,3
46	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,97 (C)	425,3
47	Axit 3-Flo-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,16 (C)	429,3
48	Axit 3-Flo-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,14 (C)	429,3
49	Axit 3-Flo-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,02 (C)	427,3
50	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,03 (C)	423,3
51	Axit 5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,99 (C)	423,3
52	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-metyl-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,86 (C)	415,4
53	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,91 (C)	415,4

54	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,64 (C)	415,4
55	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinoxalin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin	0,75 (A)	413,20
56	[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,67 (C)	433,3
57	[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,61 (C)	417,3
58	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,76 (C)	417,3
59	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,87 (C)	418.4
60	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-benzooxazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,80 (C)	414,4
61	5-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on	0,72 (C)	416,3
62	[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,72 (C)	418,4
63	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,78 (C)	416,3
64	5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on	0,73 (C)	416,3
65	5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,81 (C)	414,3

66	[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,77 (C)	434,3
67	[6-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,72 (C)	418.4
68	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,78 (C)	416.3
69	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,63 (C)	427,4
70	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,86 (C)	427,4
71	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,65 (C)	427,4
72	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,64 (C)	427,4
73	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,99 (C)	427,4
74	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-2H-benzo[d]imidazol-2-on	0,64 (C)	433,3
75	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,74 (C)	425,4
76	{6-[4-(1H-Imidazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,55 (C)	425,4
77	{6-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,53 (C)	425,4

78	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,85 (C)	425,4
79	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,90 (C)	429,3
80	[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,64 (C)	447,3
81	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,59 (C)	431,4
82	[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,91 (C)	447,3
83	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,84 (C)	431,4
84	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isothiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,80 (A)	444,10
85	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-4-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,98 (C)	444,3
86	rac-5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,72 (C)	428.4
87	5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,73 (C)	428.4
88	5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on	0,67 (C)	432,4
89	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-benzooxazol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,87 (C)	432,4

90	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,73 (C)	432,4
91	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on	0,67 (C)	432,3
92	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,82 (C)	434,3
93	5-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on	0,77 (C)	434,3
94	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-3-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,79 (A)	428,24
95	5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,87 (C)	430,4
96	rac-5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,86 (C)	430,4
97	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-oxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,96 (C)	428,4
98	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-4-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,85 (C)	442,3
99	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,79 (C)	428,4
100	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,67 (C)	426,4
101	(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-metanol (*2)	0,70 (C)	413,3

102	Axit 4-{6-[2-(4,6-Diflo-2.5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	0,81 (A)	479,19
103	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,20 (C)	439,3
104	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,17 (C)	439,3
105	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,02 (C)	439,3
106	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzoic (*1)	0,98 (C)	439,3
107	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,05 (C)	441,3
108	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,11 (C)	457,3
109	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,84 (C)	421,3
110	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,06 (C)	437,3
111	Axit 5-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,15 (C)	461,2
112	Axit 3-Flo-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,07 (C)	445,3
113	Axit 3-Flo-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,06 (C)	445,3

114	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,13 (C)	461,2
115	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-on	0,63 (A)	433,08
116	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzenesulfonic	0,75 (C)	457,3
117	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	1,01 (C)	453,3
118	Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(4-etyl-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,99 (C)	429,4
119	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,00 (C)	429,4
120	Axit 4-{6-[2-(2.4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	0,99 (C)	429,4
121	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic	0,97 (C)	437,4
122	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic	0,96 (C)	437,4
123	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic	0,99 (C)	453,3
124	(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,88 (C)	435,4
125	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,00 (C)	433,4

126	Axit 2-Bromo-5-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,14 (C)	501,2
127	(2-Etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,76 (C)	433,4
128	Axit 4-{6-[2-(2.4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,94 (C)	431,4
129	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic	0,91 (C)	435,4
130	(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-metanol	0,75 (C)	437,4
131	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic	0,83 (C)	451,3
132	(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure	0,64 (C)	435,4
133	(6-Isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,63 (A)	380,21
134	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic	0,90 (C)	438,3
135	4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzensulfonamit	0,90 (C)	454,3
136	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic	0,91 (C)	434,4
137	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic	1,00 (C)	450,3

138	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,88 (C)	428,4
139	4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzensulfonamit	0,76 (C)	452,3
140	Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,05 (C)	443,4
141	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-metylsulfanyl-benzoic	1,17 (C)	505,2
142	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4,7-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metylsulfanyl-benzoic	1,19 (C)	521,2
143	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,11 (C)	467,3
144	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,03 (C)	451,4
145	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,02 (C)	451,4
146	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	1,13 (C)	481,3
147	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,05 (C)	447,4
148	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,06 (C)	447,4
149	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	1,19 (C)	501,3

150	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metylsulfanyl-benzoic	0,78 (A)	501,07
151	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,78 (A)	485,17
152	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	1,05 (C)	469,3
153	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	1,12 (C)	485,3
154	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,98 (C)	453,3
155	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic	0,98 (C)	485,3
156	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic	0,90 (C)	469,3
157	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	1,06 (C)	465,4
158	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,99 (C)	449,4
159	(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol	0,81 (C)	451,4
160	Axit 2-Clo-6-etyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,90 (C)	465,3
161	[6-(3-Flo-4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	1,04 (C)	473,3

162	Axit 5-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,82 (A)	473,10
163	Axit 4-{6-[2-(7-Xyano-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic	0,92 (C)	441,4
164	[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,67 (C)	401,3
165	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,00 (C)	440,4
166	2,6-Diflo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzensulfonamit	1,06 (C)	476,3
167	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic	0,96 (C)	452,4
168	4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etyl)-benzamit	0,77 (C)	448,4
169	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-xyclopropyl-benzoic (*1)	0,97 (C)	447,3
170	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,87 (C)	446,4
171	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzensulfonamit	0,83 (C)	470,3
172	2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzensulfonamit	0,95 (C)	490,3
173	Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(4,7-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,96 (C)	449,3

174	Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,98 (C)	445,4
175	Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,84 (C)	443,4
176	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,67 (C)	445,4
177	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,77 (A)	441,28
178	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,74 (A)	441,00
179	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,93 (C)	441,4
180	{6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,77 (C)	441,4
181	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-morpholin-4-yl-thiazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,90 (C)	469,4
182	3-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,74 (A)	445,08
183	Axit 6-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indazole-3-carboxylic	0,80 (C)	445,3
184	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,83 (C)	445,3
185	3-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,97 (C)	445,3

186	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,83 (C)	445,4
187	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,95 (C)	447,3
188	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,58 (C)	443,4
189	{6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,89 (C)	443,4
190	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,91 (C)	443,4
191	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,58 (A)	443,02
192	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,60 (C)	443,4
193	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,79 (C)	443,4
194	3-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,84 (C)	443,3
195	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,05 (C)	458,4
196	rac-3-Etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,78 (C)	442,4
197	2-Etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,79 (C)	442,4

198	Axit 5-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-2-carboxylic	0,87 (C)	480,3
199	5-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,3-dihydro-indol-2-on	0,72 (C)	450,3
200	5-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-isoxazol-3-ol	0,73 (A)	444,08
201	Axit 5-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-2-carboxylic	0,83 (C)	460,3
202	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-oxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,88 (C)	444,4
203	rac-5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,78 (C)	446,4
204	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,79 (C)	446,4
205	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isothiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,79 (A)	460,22
206	2-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,93 (C)	444,4
207	rac-3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,91 (C)	444,4
208	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,73 (C)	444,4
209	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic (*1)	0,90 (C)	434,4

210	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,78 (A)	483,08
211	Axit 4-{6-[2-(4-Flo-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic (*1)	0,92 (C)	434,4
212	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic (*1)	0,98 (C)	450,3
213	Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic (*1)	0,78 (C)	432,4
214	Axit 2-Amino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,77 (C)	434,3
215	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,77 (C)	457,3
216	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,98 (C)	453,3
217	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic (*1)	1,06 (C)	467,3
218	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic (*1)	0,97 (C)	437,3
219	Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,96 (C)	433,4
220	Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,98 (C)	433,4
221	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic (*1)	1,12 (C)	487,2

222	Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,10 (C)	473,3
223	Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,84 (C)	431,4
224	Axit 5-{6-[2-(6-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,83 (A)	471,07
225	Axit 5-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,19 (C)	471,3
226	Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,91 (C)	471,3
227	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,12 (C)	455,3
228	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,13 (C)	455,3
229	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,10 (C)	455,3
230	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,11 (C)	455,3
231	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,12 (C)	455,3
232	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic (*1)	0,90 (C)	435,3
233	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metyl-benzoic (*1)	0,85 (C)	435,3

234	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,99 (C)	451,3
235	Axit 5-{6-[2-(4,5-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,07 (C)	459,3
236	Axit 5-{6-[2-(6,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,21 (C)	491,3
237	Axit 5-{6-[2-(5-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,16 (C)	475,3
238	Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,22 (C)	491,3
239	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-6-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,15 (C)	475,3
240	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,15 (C)	475,3
241	Axit 3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*2)	1,22 (C)	439,3
242	Axit 5-{6-[2-(5-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etyl-thiophen-2-carboxylic (*2)	1,24 (C)	459,3
243	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic (*1)	0,97 (C)	452,4
244	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,96 (C)	448,4
245	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,98 (C)	448,4

246	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(4-flo-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,99 (C)	448,4
247	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(7-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,91 (C)	446,4
248	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,85 (C)	446,4
249	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,81 (A)	465,86
250	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic (*1)	0,90 (C)	466,3
251	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic (*1)	0,84 (C)	450,4
252	Axit 4-{6-[2-(4-Flo-7-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic (*1)	0,88 (C)	450,4
253	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,85 (C)	447,4
254	Axit 2-Metoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic (*1)	0,74 (C)	447,4
255	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,87 (C)	447,4
256	Axit 5-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,10 (C)	487,3
257	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,03 (C)	471,3

258	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,03 (C)	471,3
259	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,04 (C)	471,3
260	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-benzoic (*1)	0,83 (C)	451,3
261	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,04 (C)	467,3
262	Axit 4-{6-[2-(2,5-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,06 (C)	443,4
263	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	1,10 (C)	467,3
264	Axit 2-Clo-6-etyl-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,04 (C)	467,3
265	Axit 2-Etyl-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,04 (C)	451,4
266	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	1,13 (C)	463,4
267	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	1,05 (C)	447,4
268	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,10 (C)	463,4
269	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,27 (C)	479,3

270	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic (*1)	1,09 (C)	485,3
271	Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	0,91 (C)	445,4
272	Axit 5-{6-[2-(6,7-Diclo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,22 (C)	509,2
273	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(5,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,12 (C)	477,3
274	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,83 (A)	477,04
275	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,12 (C)	477,3
276	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-metyl-benzoic (*1)	0,96 (C)	469,3
277	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic (*1)	0,88 (C)	453,3
278	Axit 4-{6-[2-(4,5-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,96 (C)	453,4
279	Axit 4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,13 (C)	485,3
280	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-6-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,05 (C)	469,3
281	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,04 (C)	469,3

282	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,98 (C)	449,4
283	Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,90 (C)	449,4
284	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,07 (C)	465,4
285	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,00 (C)	449,4
286	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-metyl-benzoic (*1)	0,87 (C)	449,4
287	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,6-dimetyl-benzoic (*1)	0,86 (C)	465,4
288	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic (*1)	0,97 (C)	465,4
289	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,6-dimetyl-benzoic (*1)	0,80 (C)	449,4
290	Axit 2-Etyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,90 (C)	449,4
291	Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,99 (C)	489,3
292	Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,09 (C)	505,2
293	Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,99 (C)	489,3

294	Axit 5-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,14 (C)	473,3
295	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic	0,95 (C)	479,3
296	Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,90 (C)	461,4
297	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,76 (A)	469,27
298	{6-[4-(2-Amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,82 (C)	473,4
299	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,89 (C)	463,3
300	{6-[3-Flo-4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,96 (C)	459,4
301	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,06 (C)	459,4
302	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,07 (C)	459,4
303	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,00 (C)	459,4
304	{6-[4-(3-Amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,82 (C)	459,4
305	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-flo-4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,09 (C)	461,4

306	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-flo-4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,11 (C)	461,4
307	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,63 (C)	461,4
308	[6-(3-Flo-4-pyrazol-1-ylmetyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,93 (C)	457,4
309	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,74 (A)	457,06
310	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,95 (C)	457,4
311	{6-[4-(2-Amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,71 (C)	471,4
312	3-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,72 (A)	461,04
313	3-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,90 (C)	461,4
314	rac-5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,85 (C)	456,4
315	5-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,86 (C)	456,4
316	{6-[4-(1,1-Dioxo-1l6-isothiazolidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,84 (C)	480,4
317	1-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-pyrolidin-2-on	0,79 (C)	460,4

318	1-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-pyrolidin-2-on	0,79 (C)	460,4
319	rac-3-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,84 (C)	460,4
320	2-Etyl-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,85 (C)	460,4
321	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,97 (C)	474,4
322	rac-5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,98 (C)	458,4
323	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-7-carboxylic	0,77 (C)	460,4
324	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,74 (A)	474,20
325	[6-(2,3-Dihydro-benzofuran-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,80 (C)	419,4
326	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,91 (C)	465,4
327	Axit 4-{6-[2-(4-Etyl-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,11 (C)	457,4
328	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(2,4,7-trimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,12 (C)	457,4
329	Axit 4-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(3-metyl-butyl)-benzoic	1,13 (C)	457,4

330	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-metylsulfanyl-benzoic	1,15 (C)	503,3
331	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metylsulfanyl-benzoic	1,17 (C)	519,3
332	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,09 (C)	465,4
333	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,09 (C)	465,4
334	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic	1,20 (C)	495,3
335	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic	1,23 (C)	497,3
336	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	1,11 (C)	461,4
337	Axit rac-2-sec-Butyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,08 (C)	461,4
338	Axit 4-{6-[2-(4-Etyl-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,11 (C)	461,4
339	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metylsulfanyl-benzoic	1,17 (C)	523,2
340	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic	1,17 (C)	485,3
341	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	1,16 (C)	499,3

342	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic	1,20 (C)	501,3
343	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(6-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,98 (C)	459,4
344	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	1,09 (C)	483,3
345	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-etyl-benzoic	1,05 (C)	499,3
346	Axit 2-Clo-6-etyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,97 (C)	483,4
347	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic	0,92 (C)	463,4
348	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	0,97 (C)	463,4
349	Axit 4-{6-[2-(6-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic	0,78 (A)	487,03
350	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	1,09 (C)	487,3
351	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	1,14 (C)	503,3
352	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,54 (C)	413,3
353	Axit 2-Clo-6-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,04 (C)	482,4

354	Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,96 (C)	445,4
355	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,72 (A)	412,11
356	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylamino-benzoic	1,05 (C)	462,4
357	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,68 (A)	412,06
358	[6-(3-Etoxy-4-metylaminometyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,62 (C)	464,4
359	2,6-Diflo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzensulfonamit	0,98 (C)	492,3
360	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,N-dimetyl-benzensulfonamit	0,93 (C)	484,4
361	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etyl)-benzamit	0,71 (C)	464,4
362	Axit 2-Clo-6-etylamino-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,89 (C)	480,3
363	{6-[4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,66 (A)	428,14
364	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,95 (C)	483,4
365	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-6-metyl-benzoic	0,91 (C)	495,4

366	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metyl-benzoic	0,85 (C)	479,4
367	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(3-metyl-butyl)-benzoic	1,17 (C)	479,4
368	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutylsulfanyl-benzoic	1,26 (C)	509,3
369	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(3-metyl-butyl)-benzoic	1,18 (C)	475,4
370	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutylsulfanyl-benzoic	1,32 (C)	529,3
371	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic	1,22 (C)	513,3
372	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic	1,05 (C)	497,4
373	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,01 (C)	481,4
374	1-Etyl-3-(4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-ure	0,84 (C)	477,4
375	1-Etyl-3-(2-metoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure	0,74 (C)	475,4
376	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinoxalin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,70 (A)	429,25
377	2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzensulfonamit	0,89 (C)	500,4

378	Axit 1-(2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-xyclopropancarboxylic (*1)	1,01 (C)	463,4
379	4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometyl-benzensulfonamit	1,10 (C)	508,3
380	4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometyl-benzensulfonamit	0,98 (C)	506,3
381	Axit 2-Clo-6-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,95 (C)	498,4
382	Axit 2-Xyclopropyl-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,89 (C)	461,4
383	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,64 (A)	428,17
384	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,68 (A)	428,20
385	{6-[4-(1-Amino-xyclopropyl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,56 (C)	432,4
386	Axit 1-(2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-xyclopropancarboxylic (*1)	0,88 (C)	461,4
387	{6-[4-(5-Metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,69 (A)	442,17
388	Axit 6-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indazol-3-carboxylic (*1)	0,80 (C)	477,3
389	Axit 6-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indazol-3-carboxylic (*1)	0,74 (C)	461,3

390	Axit 2,6-Diclo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	1,08 (C)	473,3
391	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,79 (A)	481,81
392	Axit 2-Etylamino-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,08 (C)	466,4
393	Axit 4-{6-[2-(4-Xyano-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	0,95 (C)	458,4
394	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-nitro-benzoic (*1)	0,98 (C)	466,3
395	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,73 (A)	460,08
396	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic (*1)	0,97 (C)	480,4
397	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,91 (C)	464,4
398	Axit 2-Etylamino-6-flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,93 (C)	464,4
399	Axit 2-Etylamino-4-{6-[2-(4-flo-7-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,94 (C)	464,4
400	Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic (*1)	0,93 (C)	461,4
401	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-metoxy-benzoic (*1)	0,90 (C)	485,3

402	Axit 4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,97 (C)	481,3
403	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,91 (C)	465,4
404	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-metyl-benzoic (*1)	0,86 (C)	481,3
405	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,99 (C)	481,3
406	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-metyl-benzoic (*1)	0,80 (C)	465,4
407	Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,88 (C)	465,4
408	Axit 5-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,08 (C)	489,3
409	Axit 5-{6-[2-(5-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,10 (C)	505,3
410	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic (*1)	1,19 (C)	495,3
411	Axit 4-{6-[2-(4,5-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,07 (C)	465,4
412	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,11 (C)	481,4
413	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,14 (C)	481,4

414	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,15 (C)	481,4
415	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,09 (C)	465,4
416	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,11 (C)	465,4
417	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,13 (C)	465,4
418	Axit 4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,23 (C)	497,3
419	Axit 4-{6-[2-(4-Clo-6-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,16 (C)	481,4
420	Axit 5-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,31 (C)	497,3
421	Axit 4-{6-[2-(6-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,80 (A)	477,17
422	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,09 (C)	461,4
423	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,24 (C)	493,3
424	Axit 4-{6-[2-(4,7-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic (*1)	1,24 (C)	515,3
425	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic (*1)	1,17 (C)	485,3

426	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,19 (C)	501,3
427	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(5-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,20 (C)	501,3
428	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,97 (C)	459,4
429	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-6-flo-benzoic (*1)	1,03 (C)	483,4
430	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,75 (A)	466,90
431	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,03 (C)	467,4
432	Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,03 (C)	483,3
433	Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,05 (C)	483,3
434	Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,07 (C)	483,3
435	Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,03 (C)	467,4
436	Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,04 (C)	467,4
437	Axit 2-Etyl-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,95 (C)	467,4

438	Axit 2-Clo-6-etyl-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,96 (C)	483,3
439	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic (*1)	1,05 (C)	463,4
440	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,83 (C)	463,4
441	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic (*1)	1,07 (C)	463,4
442	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	1,04 (C)	479,4
443	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-5-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic (*1)	0,97 (C)	463,4
444	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	0,98 (C)	479,4
445	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	0,96 (C)	463,4
446	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,21 (C)	495,3
447	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,19 (C)	495,3
448	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylsulfanyl-benzoic (*1)	1,03 (C)	501,3
449	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,02 (C)	471,3

450	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-etoxy-benzoic (*1)	1,11 (C)	503,3
451	Axit 4-{6-[2-(4-Xyano-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic (*1)	0,89 (C)	459,4
452	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-xyclobutylsulfanyl-benzoic	1,24 (C)	507,3
453	Axit 2-Xyclobutylsulfanyl-4-{6-[2-(4,7-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,30 (C)	527,3
454	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,96 (C)	495,3
455	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-flo-4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	1,02 (C)	477,4
456	Axit 3-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic	0,77 (C)	471,4
457	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-flo-4-pyrazol-1-ylmetyl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,99 (C)	475,4
458	{6-[4-(2-Amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,76 (C)	489,3
459	{6-[4-(3,5-Dimetyl-pyrazol-1-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,99 (C)	471,4
460	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic	0,95 (C)	494,3
461	rac-3-Isobutyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,92 (C)	470,5

462	2-Isobutyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,93 (C)	470,4
463	[6-(4-Xyclopropylaminometyl-3-etoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,62 (C)	472,4
464	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-pyrolidin-1-yl-benzoic	0,89 (C)	474,4
465	rac-5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,91 (C)	474,4
466	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,92 (C)	474,4
467	5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	1,07 (C)	472,4
468	rac-5-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	1,05 (C)	472,4
469	{6-[4-(1,1-Dioxo-1l6-isothiazolidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,78 (C)	496,4
470	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1-metyl-1H-indol-7-carboxylic	0,77 (C)	474,4
471	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,71 (A)	490,18
472	Axit 2-Xyclobutoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,76 (A)	491,07
473	[6-(4-Xyclopropylaminometyl-3-etoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,66 (C)	490,5

474	rac-5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,97 (C)	488,4
475	5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on	0,99 (C)	488,4
476	Axit 4-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic	0,85 (C)	504,3
477	Axit 5-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-metyl-isoxazole-4-carboxylic	1,03 (C)	486,4
478	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-pyrolidin-1-yl-benzoic	0,81 (C)	490,4
479	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-methanesulfonylamino-benzoic (*1)	0,99 (C)	498,3
480	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,73 (A)	476,07
481	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,79 (A)	472,09
482	Axit 4-{6-[2-(7-Xyano-4-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,09 (C)	472,4
483	Axit 2-Etylamino-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,99 (C)	482,4
484	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,01 (C)	475,4
485	Axit 2-Isobutoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,00 (C)	475,4

486	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,03 (C)	499,3
487	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	0,97 (C)	483,4
488	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-etoxy-benzoic (*1)	1,04 (C)	515,3
489	Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,97 (C)	499,3
490	Axit 2-Etoxy-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,94 (C)	483,4
491	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)	1,01 (C)	499,3
492	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,78 (C)	479,4
493	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic (*1)	0,98 (C)	479,4
494	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,78 (C)	479,4
495	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic (*1)	1,06 (C)	495,4
496	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic (*1)	0,99 (C)	479,4
497	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	0,98 (C)	495,4

498	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	0,96 (C)	479,4
499	Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic (*1)	1,03 (C)	487,3
500	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic (*1)	1,21 (C)	517,3
501	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,80 (A)	479,12
502	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,14 (C)	479,4
503	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,93 (C)	475,4
504	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic (*1)	1,22 (C)	513,3
505	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,81 (A)	483,02
506	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,13 (C)	483,4
507	Axit 2-Isobutyl-4-{6-[2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,04 (C)	473,5
508	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic (*1)	1,18 (C)	489,3
509	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-metylsulfanyl-benzoic (*1)	1,08 (C)	519,3

510	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic (*1)	0,77 (A)	489,11
511	Axit 4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic (*1)	1,09 (C)	497,4
512	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic (*1)	1,11 (C)	497,4
513	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,13 (C)	513,3
514	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,05 (C)	497,4
515	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	0,76 (A)	480,93
516	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-5-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,03 (C)	481,4
517	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,02 (C)	497,4
518	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,11 (C)	513,3
519	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,04 (C)	497,4
520	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,00 (C)	481,4
521	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,02 (C)	481,4

522	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	0,80 (A)	512,99
523	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,11 (C)	497,4
524	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,09 (C)	481,4
525	Axit 5-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,24 (C)	513,3
526	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic (*1)	1,12 (C)	477,4
527	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,13 (C)	477,4
528	Axit 2-tert-Butyl-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,94 (C)	477,4
529	Axit 4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,08 (C)	493,4
530	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,02 (C)	477,4
531	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-propyl-benzoic (*1)	0,98 (C)	477,4
532	Axit 2-Etoxy-6-etyl-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,97 (C)	477,4
533	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,15 (C)	477,4

534	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic (*1)	1,14 (C)	477,4
535	Axit 2-tert-Butyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,95 (C)	475,4
536	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,1 (C)	493,4
537	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,02 (C)	477,4
538	Axit 4-{6-[2-(5-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,00 (C)	477,4
539	Axit 4-{6-[2-(4-Flo-7-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,06 (C)	477,4
540	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,15 (C)	509,3
541	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic (*1)	1,16 (C)	509,3
542	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic (*1)	1,1 (C)	515,3
543	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2-metyl-4-triflometyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	1,08 (C)	503,4
544	Axit 4-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic (*1)	0,91 (C)	488,3
545	Axit 2-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic (*1)	0,96 (C)	488,3

546	Axit 2-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic (*1)	0,97 (C)	488,3
547	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,64 (C)	441,4
548	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,63 (C)	441,4
549	N-(2-Dimetylamino-etyl)-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit	0,56 (C)	491,4
550	Axit 4-(4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic (*1)	1,05 (C)	524,3
551	Axit 2-(4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic (*1)	1,10 (C)	524,3
552	{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,77 (C)	443,4
553	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,75 (A)	443,17
554	1-(4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-3-etyl-ure	0,83 (C)	509,4
555	1-Etyl-3-(4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-ure	0,78 (C)	493,4
556	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,75 (A)	443,25
557	Axit 2-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic (*1)	0,83 (C)	486,3

558	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-3-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,76 (A)	444,09
559	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic	1,06 (C)	500,3
560	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic	1,07 (C)	502,4
561	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,74 (A)	438,31
562	(6-{3-Etoxy-4-[(2-metoxy-etylamino)-metyl]-phenyl}-pyrimidin-4-yl)-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,71 (C)	492,5
563	4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-metyl-2-triflometyl-benzensulfonamit	1,19 (C)	522,3
564	Axit 1-(2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-xyclopropancarboxylic (*1)	0,94 (C)	479,4
565	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-oxazol-4-yl)- (C)phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,77 (A)	442,16
566	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,92 (C)	456,4
567	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometyl-benzensulfonamit	1,03 (C)	524,3
568	Axit 4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic	0,94 (C)	500,4
569	{6-[4-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,71 (A)	460,24

570	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2-metyl-4-triflometoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	1,15 (C)	517,4
571	rac-1-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2,2,2-triflo-etanol	1,02 (C)	519,4
572	{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,71 (C)	459,4
573	{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,71 (C)	459,4
574	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,71 (A)	459,14
575	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,66 (C)	459,4
576	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,68 (C)	459,4
577	{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,81 (C)	461,4
578	Axit 4-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic (*1)	0,85 (C)	504,3
579	Axit 2-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic (*1)	0,89 (C)	504,3
580	Axit 2-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic (*1)	0,89 (C)	504,4
581	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,58 (C)	457,4

582	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,59 (C)	457,4
583	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,72 (A)	457,11
584	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,59 (C)	457,4
585	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-oxazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,75 (A)	458,16
586	{6-[3-Etoxy-4-(isobutylamino-metyl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,73 (C)	506,5
587	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic	0,99 (C)	518,4
588	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic	1,00 (C)	518,4
589	(6-{3-Etoxy-4-[(2-metoxy-etylamino)-metyl]-phenyl}-pyrimidin-4-yl)-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,66 (C)	508,4
590	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,71 (A)	454,10
591	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-metyl-2-triflometyl-benzensulfonamit	1,12 (C)	538,3
592	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,74 (A)	474,25

593	Axit 3-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (*1)	0,71 (C)	487,4
594	Axit 5-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2H-pyrazol-3-carboxylic (*1)	0,77 (C)	487,4
595	Axit 2-Xyclopentyloxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,78 (A)	505,1
596	Axit 5-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-metyl-isoxazole-4-carboxylic	0,74 (A)	501,88
597	[6-(4-Xyclobutylaminometyl-3-etoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,70 (C)	504,4
598	Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	0,92 (C)	469,4
599	Axit 2-Clo-6-etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	0,90 (C)	481,3
600	Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	1,05 (C)	471,3
601	Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	1,06 (C)	471,3
602	Axit 2-Etansulfonylamino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,76 (A)	512,2
603	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,78 (A)	488,18

604	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic (*1)	1,09 (C)	505,3
605	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic (*1)	1,17 (C)	521,3
606	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic (*1)	1,1 (C)	505,3
607	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,04 (C)	513,3
608	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,01 (C)	497,4
609	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,05 (C)	513,4
610	Axit 2-Flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,02 (C)	497,4
611	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,06 (C)	493,4
612	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic (*1)	1,05 (C)	493,4
613	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,14 (C)	509,4
614	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic (*1)	1,13 (C)	509,4
615	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,07 (C)	493,4

616	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic (*1)	1,06 (C)	493,4
617	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-6-etyl-benzoic (*1)	0,96 (C)	509,4
618	Axit 2-Etoxy-6-etyl-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,90 (C)	493,4
619	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-6-propyl-benzoic (*1)	0,91 (C)	493,4
620	Axit 2-Clo-6-propoxy-4-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,81 (A)	519,05
621	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,08 (C)	495,4
622	Axit 4-{6-[2-(5-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	1,12 (C)	511,4
623	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,88 (C)	491,5
624	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	1,03 (C)	491,4
625	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)	0,88 (C)	491,4
626	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,99 (A)	523,16
627	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic (*1)	1,14 (C)	499,4

628	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,16 (C)	515,4
629	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	0,80 (A)	515,06
630	Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	0,98 (C)	487,4
631	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic (*2)	1,06 (C)	503,3
632	Axit 2-Diflometoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*2)	0,98 (C)	487,3
633	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-6-propyl-benzoic (*1)	1,02 (C)	523,4
634	Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic (*1)	0,96 (C)	507,4
635	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-triflometyl-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,98 (A)	539,03
636	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-benzoic (*1)	1,15 (C)	523,3
637	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic (*1)	1,08 (C)	515,4
638	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic (*1)	1,10 (C)	531,4
639	{6-[4-(2-Amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*2)	0,76 (C)	477,4

640	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-triflometyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,72 (A)	484,82
641	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,64 (C)	475,4
642	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,63 (C)	475,4
643	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,9 (C)	500,4
644	Axit 4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic	1,04 (C)	536,4
645	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*2)	0,72 (A)	490,26
646	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,83 (C)	516,4
647	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4-metyl-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,91 (C)	514,4
648	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4-metyl-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,92 (C)	514,4
649	Axit 2-(4-Flo-phenoxy)-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	1,01 (C)	513,4
650	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(4-flo-phenoxy)-benzoic (*1)	1,14 (C)	515,4

651	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4-metyl-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,85 (C)	530,4
652	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4-metyl-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,86 (C)	530,4
653	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4-metyl-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,96 (C)	532,4
654	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(4-flo-phenoxy)-benzoic (*1)	1,07 (C)	531,4
655	Axit 3-[5-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4-metyl-oxazol-2-yl]-propionic (*1)	0,90 (C)	548,4
656	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etoxy-5-flo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*1)	0,77 (A)	525,16
657	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etoxy-5-flo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*1)	0,79 (A)	509,12
658	{6-[3-Etoxy-5-flo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*1)	0,74 (A)	507,07
659	[2-(5-Clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etyl]-{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,96 (C)	518,4
660	{6-[3-Etoxy-5-flo-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*1)	0,76 (A)	491,14

661	{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*1)	0,92 (C)	489,4
662	[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin (*1)	0,99 (C)	505,4
663	{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*1)	1,00 (C)	473,4
664	{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*1)	0,87 (C)	471,4
665	{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,91 (C)	488,4
666	[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,97 (C)	504,4
667	{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,86 (C)	470,4
668	{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,98 (C)	472,4
669	{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin (*1)	0,90 (C)	441,4
670	[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,81 (C)	457,4
671	{6-[3-Etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,89 (C)	440,4
672	Axit 3-Butoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,85 (A)	499,14

673	Axit 3-Butoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,85 (A)	499,15
674	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,81 (A)	485,09
675	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,80 (A)	485,16
676	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,81 (A)	485,0
677	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)	0,82 (A)	485,0
678	3-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,73 (A)	479,11
679	3-(4-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,73 (A)	477,10
680	3-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,75 (A)	463,11
681	3-(4-{6-[2-(4,6-Diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,77 (A)	480,97
682	3-(4-{6-[2-(4,5,7-Triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on	0,74 (A)	466,90
683	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,87 (C)	475,4
684	[2-(7-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,93 (C)	491,3

685	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,70 (A)	429,28
686	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,74 (A)	416,20
687	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,72 (A)	432,18
688	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,71 (A)	432,17
689	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,74 (A)	449,79
690	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic (*1)	0,79 (A)	527,0
691	Axit 2-Clo-6-isobutoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)	0,76 (A)	509,0
692	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic (*1)	0,79 (A)	527,0
693	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic (*1)	0,81 (A)	511,0
694	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic (*1)	0,84 (A)	529,0
695	[6-(1H-Indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,72 (A)	368,20
696	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,78 (A)	417,98

697	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,76 (A)	400,28
698	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,77 (A)	400,25
699	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,73 (A)	416,24
700	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,73 (A)	416,19
701	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,75 (A)	434,03
702	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,82 (A)	432,26
703	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,80 (A)	414,27
704	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,80 (A)	414,29
705	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,77 (A)	430,27
706	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,76 (A)	430,25
707	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,80 (A)	448,24
708	3-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril	0,76 (A)	428,18

709	3-(4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril	0,74 (A)	444,16
710	3-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril	0,73 (A)	444,18
711	3-(4-{6-[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-3-oxo-propionitril	0,76 (A)	462,15
712	[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,76 (A)	410,25
713	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,80 (A)	442,16
714	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,81 (A)	442,19
715	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,78 (A)	458,16
716	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,78 (A)	458,18
717	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(3-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,80 (A)	476,10
718	Axit 4-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic	0,81 (A)	497,14
719	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,82 (A)	460,14
720	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (*1)	0,75 (A)	535,0

721	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (*1)	0,77 (A)	553,0
722	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (*1)	0,82 (A)	571,0
723	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (*1)	0,79 (A)	537,0
724	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (*1)	0,82 (A)	555,0
725	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic (*1)	0,78 (A)	553,0
726	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,75 (A)	443,0
727	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,72 (A)	454,0
728	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,66 (A)	428,0
729	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(3-pyrazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,79 (A)	428,0
730	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyridin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin (*2)	0,73 (A)	438,0
731	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-isoquinolin-7-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,67 (A)	412,0
732	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,71 (A)	412,0

733	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinoxalin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin (*2)	0,74 (A)	413,30
734	[2-(6-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,80 (A)	442,22
735	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,81 (A)	442,19
736	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,78 (A)	458,20
737	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,78 (A)	458,11
738	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,80 (A)	476,13
739	[6-(3H-Benzotriazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,68 (A)	402,05
740	[6-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,77 (A)	419,17
741	[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,73 (A)	428,18
742	[2-(6,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,79 (A)	446,08
743	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,74 (A)	444,17
744	[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,73 (A)	444,09

745	[2-(6,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-isoxazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,77 (A)	462,06

Ví dụ 746: {6-[3-Metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.84., sử dụng 2-metoxy-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzonitril. LC-MS A: t_R = 0,69 phút; [M+H]+ = 426,97.

a) 2-Metoxy-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng khối xây dựng A.1.1. và axit 4-xyano-3-metoxyphenylboronic. LC-MS A: t_R = 0,97 phút; [M+H]+ = 383,99.

Ví dụ 747: [2-(4,7-Diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.84., sử dụng 4-(6-((2-(4,7-diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-metoxybenzonitril. LC-MS A: t_R = 0,73 phút; [M+H]+ = 463,21.

a) 4-(6-((2-(4,7-Diflo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-metoxybenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng khối xây dựng A.1.10. và axit 4-xyano-3-metoxyphenylboronic. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 420,03.

Ví dụ 748: [2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-metoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.84., sử dụng 4-(6-((2-(7-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-metoxybenzonitril. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 459,12.

a) 4-(6-((2-(7-Flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-metoxybenzonitril

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng khối xây dựng A.1.8. và axit 4-xyano-3-metoxyphenylboronic. LC-MS A: t_R = 0,82 phút; [M+H]+ = 416,04.

Ví dụ 749: [2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(6-metoxy-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng N-(2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-4-amin và 4-clo-6-metoxypyrimidin. LC-MS E: t_R = 1,10 phút; [M+H]+ = 484,88.

a) N-(2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng khối xây dựng A.1.23. và este pinacol 1,4-phenylendiboronat. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 503,22.

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 749, sự kết hợp N-(2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-4-amin và heteroaryl bromua được chọn có bán trên thị trường, các ví dụ dưới đây được tổng hợp:

Bảng 9: Các ví dụ từ 750 đến 763

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
750	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	1,02 (E)	454,89
751	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	1,10 (E)	459,85
752	{6-[4-(1,5-Dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,69 (E)	470,91
753	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,75 (E)	457,93
754	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metoxy-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,91 (E)	484,89
755	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrimidin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin	0,83 (E)	454,9
756	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(6-metoxy-pyridazin-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,85 (E)	484,87
757	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metoxy-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,89 (E)	484,88
758	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-metyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,91 (E)	473,88
759	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(4-flo-pyridin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,89 (E)	471,86

760	{6-[4-(4,5-Dimetyl-thiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,96 (E)	487,88
761	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(6-metoxy-pyrazin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,89 (E)	484,88
762	[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-flo-pyrimidin-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin	0,89 (E)	472,87
763	6-(4-(6-((2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)-N,N-dimetylpyrimidin-4-amin	0,75 (E)	497,95

Ví dụ 764: [2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-thiazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng N-(2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-4-amin. LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 412,15.

a) N-(2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)-6-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrimidin-4-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình chung A được mô tả trên đây, sử dụng khối xây dựng A.1.1. và este pinacol 1,4-phenylendiboronat. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 455,36.

Ví dụ 765: 2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-metoxy-benzamit

Bổ sung O-metylhydroxylamin hydroclorua (13,5 mg, 0,161 mmol) và DIPEA (0,0553 mL, 0,323 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (ví dụ 326) (50 mg, 0,108 mmol) trong DCM (2 mL) và làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C. Dung dịch anhydrit propylphosphonic

(dung dịch 50% trong DCM, 0,0705 mL, 0,118 mmol) được bổ sung vào đó và dung dịch được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (large X Bridge prep C 18, kiềm tính), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 493,92.

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 765, kết hợp axit 2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (ví dụ 326) hoặc axit 2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (ví dụ 158) và các alkylhydroxylamin hydroclorua được chọn có bán trên thị trường, các ví dụ dưới đây được tổng hợp:

Bảng 10: Các ví dụ từ 766 đến 771

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
766	N-Benzyloxy-2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit	0,81 (A)	571,03
767	2,N-Dietoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit	0,95 (C)	508,4
768	N-Benzyloxy-2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzamit	1,18 (C)	554,5
769	2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etoxy)-benzamit	0,83 (C)	522,4
770	2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-isopropoxy-benzamit	1,00 (C)	522,4
771	2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-hydroxy-etoxy)-benzamit	0,69 (A)	508,97

Ví dụ 772: 6-{6-[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on

Dung dịch chứa metyl 2-flo-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (100 mg, 0,247 mmol) trong hydrazin hydrat (1,15 mL, 23,7 mmol) được hồi lưu trong 5 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LCMS điều chế trong điều kiện kiềm tính, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (76 mg, 80%). LC-MS A: t_R = 0,61 phút; $[M+H]^+$ = 385,14.

a) Metyl 2-flo-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat

Bổ sung K_2CO_3 (191 mg, 1,38 mmol) và iodometan (218 mg, 1,54 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-flo-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic (300 mg, 0,768 mmol) trong DMF (7,6 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng Et_2O (3x). Các lớp hữu cơ được trộn lẫn và rửa bằng nước (2x), sau đó làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng DCM/MeOH (50:1) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (0,295 g, 95%). LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 405,15.

b) Axit 2-Flo-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic

Theo quy trình chung A với A.1.1. và axit 3-flo-4-metoxycarbonylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 391,16.

Ví dụ 773: 6-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on

Theo phương pháp giống như được mô tả cho ví dụ 772, sử dụng metyl 2-flo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,63 phút; [M+H]+ = 433,01.

a) Metyl 2-flo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat

Theo phương pháp giống như được mô tả cho ví dụ 772 a), sử dụng axit 2-flo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 453,05.

b) Axit 2-flo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic

Theo quy trình chung A với A.1.25. và axit 3-flo-4-metoxycarbonylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 439,03.

Ví dụ 774: 6-{6-[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzo[d]isoxazol-3-on

Bổ sung kali tert-butoxit (124 mg, 1,11 mmol) vào dung dịch chứa N-hydroxyaxetamit (83,1 mg, 1,11 mmol) trong DMF (1,3 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút trước khi bổ sung metyl 2-flo-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat (ví dụ 760 a) (179 mg, 0,443 mmol) trong DMF (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và phân bố giữa EtOAc (10mL) và dung dịch NaOH 1N (10mL). Lớp nước được rửa bằng EtOAc, sau đó axit hóa bằng dung dịch HCl 2N (10mL). Bằng cách lọc ra khỏi lớp nước, thu gom sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (109 mg, 64%). LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 386,03.

Ví dụ 775: Axit 4-{6-[2-(2,7-Diclo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)

Bổ sung LiOH monohydrat (31,7 mg, 0,756 mmol) vào huyền phù chứa etyl 4-(6-((2-(2,7-diclo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat (80 mg, 0,151 mmol) trong EtOH/ H_2O (2:1, 1,2 mL), và khuấy huyền phù này ở 80°C trong 1 giờ 30 phút, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua máy lọc 0,45 um và 0,22 um và tinh chế bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hồng (40 mg, 30%). LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 500,86.

a) Etyl 4-(6-((2-(2,7-diclo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Hòa tan etyl 4-(6-((2-(7-clo-4-metoxy-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat (157 mg, 0,307 mmol) trong $POCl_3$ (1 mL) và khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống 0°C và cẩn thận dập tắt bằng NaOH 32% cho đến khi độ pH kiềm tính sau đó cẩn thận bổ sung thêm nước. Chiết lớp nước bằng DCM (x 3). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối,

làm khô bằng $MgSO_4$, lọc. MeOH được bổ sung vào và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được một cách định lượng hợp chất thô nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 528,79.

b) Etyl 4-(6-((2-(7-clo-4-metoxy-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Theo quy trình chung A, 7-clo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-4-metoxyindolin-2-on và etyl 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat được kết hợp, tạo thành hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 511,05.

c) 7-Clo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-4-metoxyindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.1. với 1-(2-aminoetyl)-7-clo-4-metoxyindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 352,97.

d) 1-(2-Aminoetyl)-7-clo-4-metoxyindolin-2-on

Bổ sung hydrazin monohydrat (4,08 mL, 84 mmol) vào huyền phù chứa 7-clo-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-4-metoxyindolin-2,3-dion (2,694 g, 7 mmol) trong etanol (60 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong ống bịt kín qua đêm, sau đó làm nguội ở nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa DCM và NaOH 1M. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được nghiền trong Et_2O và lọc. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (1,156 g, 69%). LC-MS A: t_R = 0,52 phút; [M+H]+ = 241,09.

e) 7-Clo-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-4-metoxyindolin-2,3-dion

Ở 0°C, bổ sung 7-clo-4-metoxyindolin-2,3-dion (2,45 g, 11,6 mmol) trong DMF (15 mL) vào huyền phù chứa NaH (926 mg, 23,2 mmol) trong DMF (39 mL). Để ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C và bổ sung từng giọt N-(2-Bromoetyl)phtalimit (4,65 g, 17,4 mmol) trong DMF (20 mL) vào hỗn hợp. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng

ở 60°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 0°C, dập tắt bằng nước, lọc kết tủa, rửa bằng Et_2O, và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (2,70 g, 61%). LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 385,03.

f) 7-Clo-4-metoxyindolin-2,3-dion

Nạp dung dịch H_2SO_4 đặc (13,5 mL) vào bình phản ứng và làm ấm đến 60°C. Bổ sung từng phần (E)-N-(2-clo-5-metoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit (573 mg, 2,51 mmol) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 20 phút, sau đó làm lạnh đến 0°C và cẩn thận bổ sung nước vào đó. Kết tủa được lọc, rửa kỹ bằng nước, hòa tan trong axeton và làm khô bằng $MgSO_4$. Pha hữu cơ được lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam đậm (3,00 g, 79%). LCMS A: t_R = 0,60 phút, không ion hóa.

g) (E)-N-(2-Clo-5-metoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit

Bổ sung dung dịch HCl đặc (35%) (4,32 mL), sau đó là dung dịch chứa chloral hydrat (8,43 g, 51 mmol) trong nước (176 mL) sau đó là natri sulfat (24,6 g, 156 mmol) vào dung dịch chứa 2-clo-5-metoxyanilin (8,00 g, 50,8 mmol) trong nước (72 mL). Bổ sung hydroxylamin (50% trong nước, 7,68 mL, 254 mmol) vào, và hồi lưu hỗn hợp trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C, lọc hỗn hợp phản ứng và rửa kết tủa thu được bằng nước (x 3). Hoàn tan chất rắn trong axeton và làm khô bằng $MgSO_4$. Lọc pha hữu cơ và loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất rắn màu nâu sẫm. Nghiền chất rắn này trong Et_2O, lấy chất rắn ra bằng cách lọc, rửa kỹ bằng Et_2O và gạn. Dịch lọc được cô đến khô. Nghiền chất rắn màu cam thu được trong DCM, lọc chất rắn, và cô dịch lọc trong chân không, để nghiền lần nữa trong DCM trước khi lọc (3 lần). Quy trình này thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng chất rắn màu be (4,08 g, 35%). LCMS A: t_R = 0,73 phút, [M+H]+=229,07.

Ví dụ 776: Axit 4-{6-[2-(2-Clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 sử dụng etyl 4-(6-((2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hồng. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 484,89.

a) Etyl 4-(6-((2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 a) sử dụng etyl 2-etoxy-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 512,97.

b) Etyl 2-etoxy-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)benzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 b) sử dụng 1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 495,07.

c) 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 c) sử dụng 1-(2-aminoetyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 336,96.

d) 1-(2-Aminoetyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 d) sử dụng 1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2,3-dion, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,46 phút; [M+H]+ = 225,18.

e) 1-(2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2,3-dion

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 e) sử dụng 7-flo-4-metoxyindolin-2,3-dion, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 369,043.

f) 7-Flo-4-metoxyindolin-2,3-dion

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 f) sử dụng (E)-N-(2-flo-5-metoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,54 phút; không ion hóa.

g) (E)-N-(2-Flo-5-metoxyphenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 g) sử dụng 2-flo-5-metoxyanilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,65 phút; [M+H]+= 213,06.

Ví dụ 777: Axit 5-{6-[2-(2-Clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 sử dụng metyl 5-(6-((2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be. LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 491,03.

a) Metyl 5-(6-((2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 a) sử dụng metyl 3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 505,00.

b) Metyl 3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylat

Huyền phù chứa 1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metoxyindolin-2-on (ví dụ 775 c)) (115 mg, 0,273 mmol), metyl 3-etoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (A.2.66.) (298 mg, 0,82 mmol), K_3PO4 (203 mg, 0,956 mmol) và DMF (3,5 ml) được khử khí bằng cách sục khí N_2 qua đó. Bổ sung Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (31,9 mg, 0,0273 mmol) vào đó, và tiếp tục sục khí N_2 trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 1 giờ 30 phút, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc qua máy lọc

Whatmann 0,45 um và tinh chế bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (40 mg, 30%). LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 487,05.

Ví dụ 778: Axit 4-{6-[2-(2,4-Diclo-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic (*1)

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 sử dụng etyl 4-(6-((2-(2,4-diclo-7-flo-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hồng. LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 488,82.

a) Etyl 4-(6-((2-(2,4-diclo-7-flo-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 a) sử dụng etyl 4-(6-((2-(4-clo-7-flo-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 517,03.

b) Etyl 4-(6-((2-(4-clo-7-flo-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 b) sử dụng 4-clo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-floindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 499,02.

c) 4-Clo-1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-floindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 c) sử dụng 1-(2-aminoetyl)-4-clo-7-floindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 341,02.

d) 1-(2-Aminoetyl)-4-clo-7-floindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 d) sử dụng 4-clo-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-7-floindolin-2,3-dion, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu tím. LC-MS A: t_R = 0,50 phút; [M+H]+ = 229,07.

e) 4-Clo-1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-7-floindolin-2,3-dion

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 e) sử dụng 4-clo-7-floindolin-2,3-dion, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 373,05.

f) 4-Clo-7-floindolin-2,3-dion

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 f) sử dụng (E)-N-(5-clo-2-flophenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,63 phút; không ion hóa.

g) (E)-N-(5-Clo-2-flophenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 g) sử dụng 5-clo-2-floanilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,71 phút; không ion hóa.

Ví dụ 779: Axit 4-{6-[2-(2-Clo-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 sử dụng etyl 4-(6-((2-(2-clo-7-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 468,93.

a) Etyl 4-(6-((2-(2-clo-7-flo-4-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 a) sử dụng etyl 2-etoxy-4-(6-((2-(7-flo-4-metyl-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 496,99.

b) Etyl 2-etoxy-4-(6-((2-(7-flo-4-metyl-2-oxoindolin-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 b) sử dụng 1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metylindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,66 phút; [M+H]+ = 451,03.

c) 1-(2-((6-Clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metylindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 c) sử dụng 1-(2-aminoetyl)-7-flo-4-metylindolin-2-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 321,01.

d) 1-(2-Aminoetyl)-7-flo-4-metylindolin-2-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 d) sử dụng 1-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-7-flo-4-metylindolin-2,3-dion, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu nhạt. LC-MS A: t_R = 0,48 phút; [M+H]+ = 209,20.

e) 1-(2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)etyl)-7-flo-4-metylindolin-2,3-dion

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 775 e) sử dụng 7-flo-4-metylindolin-2,3-dion, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 353,82.

Ví dụ 780: Axit 4-{6-[2-(4-Bromo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic

2-(4-Bromo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (70 mg, 0,274 mmol) được hòa tan trong EtOH (2,5 mL) trong khí quyển N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung TEA (0,0572 mL, 0,411 mmol) vào đó, sau đó là etyl 4-(6-clopyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat (84 mg, 0,274 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C qua đêm. Bổ sung NaOH 10% (1,88 mL, 4,69 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2h, sau đó làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, và tinh chế bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính, sau đó trong điều kiện axit. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 495,24.

a) Etyl 4-(6-clopyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoat

Bổ sung tetrakis-(triphenylphosphin)-paladi (37,2 mg, 0,0312 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (200 mg, 0,625 mmol), 4,6-diclopyrimidin (144 mg, 0,937 mmol), K_2CO_3 2M (0,935 mL, 1,87 mmol) trong dioxan (3 mL) trong khí quyển. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 120°C trong 2 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua máy lọc Whatmann 0,45 nm và tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/EtOAc 1:0 đến

4:1. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (82 mg, 54%). LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 306,98.

b) 2-(4-Bromo-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.1.1. sử dụng 4-bromo-2-metyl-1H-indol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,61 phút; [M+H]+ = 253,07.

Ví dụ 781: Axit 5-{6-[2-(4-Bromo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (*1)

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 780, sử dụng metyl 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 503,23.

a) Metyl 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 780 a), sử dụng axit (4-etoxy-5-(metoxycarbonyl)thiophen-2-yl)boronic (A.2.66.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]+ = 299,02.

Ví dụ 782: 6-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 772, sử dụng metyl 4-(6-((2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 467,16.

a) Metyl 4-(6-((2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 772 a), sử dụng axit 4-(6-((2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 487,15.

b) Axit 4-(6-((2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 780 b), sử dụng 6-clo-N-(2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.50.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 473,15.

Ví dụ 783: 5-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 772, sử dụng metyl 5-(6-((2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,67 phút; [M+H]+ = 467,18.

a) Metyl 5-(6-((2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoat

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 772 a), sử dụng axit 5-(6-((2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,82 phút; [M+H]+ = 487,13.

b) Axit 5-(6-((2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-flobenzoic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 780 b), sử dụng 6-clo-N-(2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.50.) và axit 3-etoxycarbonyl-4-flophenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 473,15.

Ví dụ 784: 2-[4-(4-{6-[2-(7-Flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-yl]-axetamit

Theo quy trình chung A với 6-clo-N-(2-(7-flo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)-pyrimidin-4-amin (A.1.8.) và 2-(4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)thiazol-2-yl)axetonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 500,88.

a) 2-(4-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)thiazol-2-yl)axetonitril

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 772 a), sử dụng 2-(4-(4-bromophenyl)thiazol-2-yl)axetonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be. LC-MS A: t_R = 0,94 phút; [M+H]+ = 327,03.

Ví dụ 785: 2-[4-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-yl]-axetamit

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 784, với 6-clo-N-(2-(4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.18.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,66 phút; [M+H]+ = 498,88.

Ví dụ 786: 2-[4-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-yl]-axetamit

Theo quy trình tổng hợp được mô tả cho ví dụ 784, với 6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.25.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,68 phút; [M+H]+ = 516,89.

Ví dụ 787: Axit 4-{6-[2-(5,6-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic

Dung dịch chứa axit 4-(6-((2-(7-clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoic (62 mg, 0,12 mmol) trong MeOH (5 mL) được thổi khí N_2, sau đó bổ sung paladi trên cacbon hoạt tính (10% Pd; 62 mg) vào đó. Huyền phù màu đen thu được được đặt dưới khí quyển hydro (1 atm) và khuấy mạnh ở 40°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng không đồng nhất được lọc qua đệm celite, rửa giải bằng MeOH. Dịch lọc được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 467,17.

a) Axit 4-(6-((2-(7-Clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoic

Theo quy trình chung A, sử dụng 6-clo-N-(2-(7-clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin và axit 4-borono-2-etoxybenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 501,10.

b) 6-Clo-N-(2-(7-clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.1., sử dụng 2-(7-clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,99 phút; [M+H]+ = 371,04.

c) 2-(7-Clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.1.1., sử dụng 7-clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,66 phút; [M+H]+ = 259,10.

d) 7-Clo-5,6-diflo-2,4-dimetyl-1H-indol

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.42.2., sử dụng 2-clo-3,4-diflo-5-metyl-1-nitrobenzen, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,94 phút; [M+H]+ = 216,18.

e) 2-Clo-3,4-diflo-5-metyl-1-nitrobenzen

Bổ sung từng giọt oxalyl clorua (1,81 mL, 21,20 mmol) vào dung dịch chứa 2,3-diflo-4-metyl-6-nitrophenol (2,00 g, 10,60 mmol) trong DMF khan (24 mL) ở -30/40°C. Hỗn hợp không đồng nhất màu trắng thu được được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu (80°C) trong 4 giờ 30 phút, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lần lượt bổ sung đá và nước (60 mL), và chiết hỗn hợp bằng Et_2O (3x). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước/nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng FC, rửa giải bằng heptan/DCM 80/20. Quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng nhạt (727 mg, 30%). LC-MS A: t_R = 0,89 phút; không ion hóa.

e) 2,3-Diflo-4-metyl-6-nitrophenol

Bổ sung từng giọt axit nitric 65% (3,60 mL, 79,80 mmol) vào dung dịch chứa 2,3-diflo-4-metylphenol (3,95 g, 26,60 mmol) trong axit axetic (40 mL) ở 0°C. Sau 5 phút khuấy ở 0°C, hỗn hợp đồng nhất màu cam được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục khuấy trong 45 phút. Bổ sung nước (80 mL) vào hỗn hợp phản ứng và làm lạnh hỗn hợp đến 0°C. Lọc lọc kết tủa màu vàng và làm khô trong điều

kiện chân không cao để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (4,57 g, 91%). LC-MS A: t_R = 0,81 phút; không ion hóa.

Ví dụ 788: Axit 4-{6-[2-(7-Clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-((E)-2-flo-vinylsulfanyl)-benzoic

Theo quy trình chung C, sử dụng 6-clo-N-(2-(7-clo-2,4-dimetyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.6.) và metyl 2-((2,2-difloetyl)thio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 497,15.

a) Metyl 2-((2,2-difloetyl)thio)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Theo phương pháp được mô tả cho A.203., sử dụng metyl 4-bromo-2-((2,2-difloetyl)thio)benzoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,98 phút; [M+H]+ = 359,17.

b) Metyl 4-bromo-2-((2,2-difloetyl)thio)benzoat

Theo phương pháp được mô tả cho A.2.73.1., sử dụng axit 4-bromo-2-((2,2-difloetyl)thio)benzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,91 phút; không ion hóa.

c) Axit 4-Bromo-2-((2,2-difloetyl)thio)benzoic

Theo phương pháp được mô tả cho A.2.73.2., sử dụng axit 4-bromo-2-sulfanylbenzoic và 1,1-Diflo-2-iodoetan, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; không ion hóa.

Ví dụ 789: 5-{6-[2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(1H-tetrazol-5-yl)-phenol

Nạp vào lọ vi sóng 2-metoxy-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzonitril (460 mg, 1,2 mmol), natri azit (102 mg, 1,56 mmol), amoni formiat (113 mg, 1,8 mmol), và DMF (12 mL). Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 1 giờ, sau đó ở 150°C trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp trên máy lọc 0,45 um, rửa bằng MeCN và tinh chế bằng HPLC điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,69 phút; [M+H]+ = 426,97.

a) 2-Metoxy-4-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)benzonitril

Theo quy trình chung A, sử dụng 6-clo-N-(2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.1.) và axit 4-xyano-3-metoxyphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 383,99.

Ví dụ 790: Este etyl 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylat

Bổ sung K_2CO_3 (58,1 mg, 0,421 mmol) sau đó là iodoetan (0,0308 mL, 0,383 mmol) vào dung dịch chứa axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1) (ví dụ 258) (90 mg, 0,191 mmol) trong DMF (4 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp này qua máy lọc 0,45 um và tinh chế bằng HPLC điều chế trong điều kiện axit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 499,08.

Ví dụ 791: Axit 1-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-xyclopentancarboxylic (*1)

Bổ sung natri hydroxit (16 mg, 0,38 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)xyclopentan-1-carbonitril (37 mg, 0,076 mmol) trong EtOH (1 mL) và nước (1 mL) và khuấy hỗn hợp ở điều kiện hồi lưu trong 2,5 ngày. Lọc hỗn hợp qua máy lọc 0,45 uM, rửa bằng DMF/nước. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 488,97.

a) 1-(4-(6-((2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)xyclopentan-1-carbonitril

Theo quy trình chung A, sử dụng khối xây dựng A.1.25. và 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopentan-1-carbonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 470,00.

b) 1-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopentan-1-carbonitril

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.2.3., sử dụng 1-(4-bromophenyl)xyclopentan-carbonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 1,00 phút; [M+MeCN+H]+ = 339,06.

Ví dụ 792: [2-(2-Metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin

Dung dịch chứa 5-(6-((2-(2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril (125 mg, 0,316 mmol) trong DMF khan (5 mL) được xử lý với NaN_3 (103 mg, 1,58 mmol) và $ZnBr_2$ (143 mg, 0,633 mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong 3 giờ. Làm nguội hỗn hợp này, lọc qua máy lọc 0,45 um và 0,22 um và rửa kỹ bằng DMF/nước. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,73 phút; [M+H]+ = 403,01.

a) 5-(6-((2-(2-Metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril

Nạp vào lọ MV hợp chất A.1.1. (100 mg, 0,349 mmol), axit 5-xyanothiophen-2-boronic (107 mg, 0,697 mmol), 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (16,6 mg, 0,0349 mmol), paladi(II)axetat (6,26 mg, 0,0279 mmol), kali florua (102 mg, 1,74 mmol) và etylen glycol dimetyl ete (1,5 mL). Làm sạch hỗn hợp phản ứng ba lần bằng nitơ/chân không và đem bức xạ vi sóng ở 120°C trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua máy lọc 0,45 um và 0,22 um và rửa kỹ bằng DMF/nước. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23 mg, 18%). LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 360,00.

Ví dụ 793: [2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 792, sử dụng 5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril, thu được hợp

chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 451,01.

a) 5-(6-((2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 792 a), sử dụng khối xây dựng A.1.25., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,92 phút; [M+H]+ = 408,04.

Ví dụ 794: Axit rac-2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic (*1)

Theo quy trình chung A, sử dụng rac-6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)pyrimidin-4-amin và axit 4-borono-2-etoxybenzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,71 phút; [M+H]+ = 479,17.

a) rac-6-Clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)pyrimidin-4-amin

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ A.1.1., sử dụng rac- 2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam. LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 349,08.

b) rac- 2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-1-amin

Bổ sung từng giọt TFA (2,41 mL, 31,2 mmol) vào dung dịch chứa rac-tert-butyl (2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)carbamat (1,00 g, 2,97 mmol) trong DCM (20 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó làm lạnh hỗn hợp ở 0°C, và dập tắt nó bằng cách bổ sung từng giọt NaOH 10% (15 mL, 37,5 mmol) và chiết hai lần bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,58 phút; [M+H]+ = 237,16.

c) rac-Tert-butyl (2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)carbamat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa khối xây dựng A.1.25. (600 mg, 3,35 mmol) trong DMF (5 mL) vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu, 161 mg, 4,02 mmol)

trong DMF (5 mL) ở 0°C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và bổ sung từng giọt dung dịch chứa rac-N-boc-2-bromo-1-propanamin (837 mg, 3,52 mmol) trong DMF (5 mL) vào đó. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 85°C qua đêm, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa H_2O (30 mL) và DCM. Lớp nước được chiết lại bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 337,14.

Ví dụ 795: Axit rac-4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic (*1)

Theo quy trình chung A, sử dụng rac-6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)pyrimidin-4-amin (ví dụ 794 a) và axit 2-(2-metylpropyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-benzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 491,16.

Ví dụ 796: Axit rac-3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-propylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)

Theo quy trình chung A, sử dụng rac-6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)pyrimidin-4-amin (ví dụ 794 a) và khối xây dựng A.2.66., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 485,11.

Ví dụ 797: Axit rac-3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-1-metyl-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (*1)

Theo quy trình chung A, sử dụng rac-6-clo-N-(1-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-2-yl)pyrimidin-4-amin và khối xây dựng A.2.66., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 485,11.

a) rac-6-Clo-N-(1-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propyl)pyrimidin-4-amin

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ A.1.1., sử dụng rac- 1-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-1-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 349,13.

b) rac- 1-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-1-amin

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 794 b), sử dụng rac-tert-butyl (1-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-2-yl)carbamat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam. LC-MS A: t_R = 0,59 phút; [M+H]+ = 237,25.

c) rac-Tert-butyl (1-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)propan-2-yl)carbamat

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 794 c), sử dụng rac-N-(1-bromopropan-2-yl)carbamat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam. LC-MS A: t_R = 0,94 phút; [M+H]+ = 337,17.

Ví dụ 798: 4-(4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-ol

Theo quy trình chung A, sử dụng khối xây dựng A.1.25. và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)thiazol-2-ol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,73 phút; [M+H]+ = 476,13.

a) 4-(4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)thiazol-2-ol

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ A.2.3., sử dụng 4-(4-bromophenyl)-2-hydroxythiazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+MeCN+H]+ = 345,04.

Ví dụ 799: Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-hydroxy-thiophen-2-carboxylic (*2)

Theo quy trình chung B, sử dụng khối xây dựng A.1.25. và metyl 3-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu hoàng thổ. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 443,10.

a) Metyl 3-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ A.2.66., sử dụng metyl 3-hydroxythiophen-2-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,56 phút; không ion hóa.

Ví dụ 800: Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-hydroxy-thiophen-2-carboxylic (*2)

Theo quy trình chung B, sử dụng khối xây dựng A.1.23. và metyl 3-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (Ví dụ 799 a), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 443,11.

Ví dụ 801: 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-ol (*1)

Theo quy trình chung B, sử dụng khối xây dựng A.1.23. và metyl 3-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (Ví dụ 799 a), thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi decarboxyl hóa sau khi thực hiện HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính. LC-MS C: t_R = 0,83 phút; [M+MeCN]+ = 443,05.

Ví dụ 802: Axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và A.2.89., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS C: t_R = 0,82 phút; [M+H]+ = 496,12.

Ví dụ 803: 1-(2-{6-[3-Etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và A.2.84., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 500,10.

Ví dụ 804: Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và A.2.68., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS C: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 505,84.

Ví dụ 805: Axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và A.2.66., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 481,90.

Ví dụ 806: Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và A.2.01., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 456,01.

Ví dụ 807: Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và axit 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,72 phút; [M+H]+ = 476,17.

Ví dụ 808: Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.68. và A.2.99., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS C: t_R = 0,71 phút; [M+H]+ = 506,08.

Ví dụ 809: N-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-metansulfonamit

Bổ sung N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (127 mg, 0,654 mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (113 mg, 0,916 mmol) và cuối cùng là metansulfonamit (131 mg, 1,31 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (210

mg, 0,436 mmol) trong MeCN (6 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung axit formic (0,5 mL) vào, và kết tủa thu được được lọc ra, rửa bằng MeCN lạnh, và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Dịch lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện axit). Các mẻ được gom lại, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,14 g, 57%). LC-MS C: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 558,98.

Ví dụ 810: Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-axetic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.25. và A.2.99., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS C: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 495,11.

Ví dụ 811: Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.25. và A.2.98., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS C: t_R = 0,72 phút; [M+H]+ = 494,18.

Ví dụ 812: Axit 2-Etoxy-4-{6-[2-(4-flo-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.8. và axit 2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS C: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 449,19.

Ví dụ 813: Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình chung A, sử dụng các khối xây dựng A.1.69. và A.2.66., thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS C: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 464,04.

Ví dụ 814: N-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-benzensulfonamit

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 809, sử dụng benzen sulfonamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,98 phút; [M+H]+ = 621,16.

Ví dụ 815: Axit Propan-2-sulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 809, sử dụng propan-2-sulfonamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,95 phút; [M+H]+ = 587,13.

Ví dụ 816: Axit xyclopropansulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 809, sử dụng xyclopropansulfonamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 585,10.

Ví dụ 817: Axit etansulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 809, sử dụng etansulfonamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS C: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 573,11.

Các hợp chất theo các ví dụ 818 - 1021 được liệt kê trong bảng 11 dưới đây được điều chế bằng cách áp dụng một trong số các quy trình A, B hoặc C nêu trên cho các dẫn xuất pyrimidin halogenua A.1.1. đến A.1.82. kết hợp với các dẫn xuất axit boronic có bán trên thị trường hoặc với các dẫn xuất axit boronic A.2.1. đến A.2.157.

Bảng 11: Các ví dụ 818 đến 1021

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$

818	7-Flo-1-(2-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-3-metoxy-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,62 (A)	484,06
819	7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(5-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril	0,61 (A)	468,03
820	1-(2-{6-[3-Etoxy-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,78 (A)	516,03
821	1-(2-{6-[4-(2,5-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitrile	0,62 (A)	481,82
822	1-{2-[6-(3-Etyl-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,75 (A)	432,11
823	1-(2-{6-[4-(1,5-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,62 (A)	481,89
824	1-(2-{6-[4-(1,2-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,62 (A)	481,83
825	7-Flo-1-(2-{6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,73 (A)	471,99
826	7-Flo-1-(2-{6-[5-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-4-metoxy-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,73 (A)	496,34
827	1-(2-{6-[4-(2-Xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-	0,64 (A)	507,99

	indol-2-carbonitril		
828	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-phenoxy)-axetic	0,77 (A)	545,95
829	7-Flo-1-(2-{6-[4-(3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,60 (A)	454,1
830	3-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on	0,76 (A)	504,98
831	7-Flo-1-(2-{6-[4-(3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]-oxadiazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,72 (A)	472,06
832	Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-thiophen-2-carboxylic	0,84 (A)	525,09
833	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-phenyl)-axetic	0,76 (A)	504,11
834	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-phenoxy)-axetic	0,74 (A)	490,06
835	3-(2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on	0,78 (A)	489,05
836	Axit 2-butoxy-6-clo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl-1,1,2,2-d4)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic	0,79 (A)	531,17
837	Axit 5-{6-[2-(7-Clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,86 (A)	489

838	Axit 5-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-thiophen-2-carboxylic	0,84 (A)	525,12
839	Axit rac-2-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-propionic	0,75 (A)	508,18
840	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,89 (A)	475,92
841	Axit (2-Clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-axetic	0,72 (A)	495,99
842	[6-(3-Etoxy-4-oxazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,76 (A)	488,18
843	Axit rac-2-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-propionic	0,72 (A)	509,18
844	Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic	0,74 (A)	519,14
845	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic	0,74 (A)	519,17
846	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	426,05
847	Axit (3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-axetic	0,72 (A)	485,1
848	{6-[4-(4,5-Dimetyl-oxazol-2-yl)-3-etoxy-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,80 (A)	516,23
849	[6-(4-Benzooxazol-2-yl-3-etoxy-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,85 (A)	538,19

850	Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,89 (A)	475,91
851	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	440,03
852	7-Flo-1-(2-{6-[4-(3-hydroxy-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,73 (A)	471,03
853	Axit N-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-oxalamic	0,72 (A)	519,11
854	Axit (5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-yl)-axetic	0,74 (A)	496,03
855	7-Flo-1-(2-{6-[4-(3-hydroxy-isoxazol-5-yl)-3-metoxy-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,75 (A)	501,02
856	Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,94 (A)	525,9
857	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,91 (A)	508,15
858	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,90 (A)	489,98
859	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,88 (A)	476,16
860	7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[5-(3-metoxy-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-	0,80 (A)	479,95

	carbonitril		
861	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,74 (A)	505,11
862	rac-1-(2-{6-[4-(1,2-Dihydroxy-etyl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,63 (A)	448,08
863	1-(2-{6-[4-(2-Xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,63 (A)	493,94
864	Axit 5-{6-[2-(6-Clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,82 (A)	505,09
865	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,72 (A)	487,1
866	7-Flo-1-{2-[6-(4-hydroxy-3-triflometoxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,77 (A)	488,07
867	1-{2-[6-(3-Clo-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,73 (A)	438,02
868	Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,87 (A)	509,05
869	Axit 5-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	501,11
870	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic	0,69 (A)	488,09
871	Axit 5-{6-[2-(6-Clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,79 (A)	487,11

872	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,79 (A)	504,2
873	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-axetic	0,73 (A)	490,08
874	4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-phenol	0,76 (A)	477,06
875	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(3-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	0,77 (A)	441
876	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,81 (A)	452,05
877	Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic	0,76 (A)	478,22
878	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,80 (A)	511,19
879	Axit 5-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic	0,80 (A)	451,17
880	Axit 5-{6-[2-(2,4-Dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,76 (A)	437,18
881	3-(2-Etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on	0,73 (A)	487,05
882	Axit (2-Etoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic	0,73 (A)	494,17
883	Axit 5-{6-[2-(4,7-Diclo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,86 (A)	508,94

884	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,82 (A)	527,18
885	Axit 5-{6-[2-(7-Clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	504,98
886	Axit (4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-axetic	0,69 (A)	465,03
887	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-diflo-axetic	0,66 (A)	481,91
888	Axit 2-Xyano-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,71 (A)	446,18
889	Axit 5-{6-[2-(4,6-Diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,86 (A)	501,94
890	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,82 (A)	484,01
891	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,81 (A)	465,92
892	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,78 (A)	452,02
893	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic	0,74 (A)	508,04
894	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic	0,72 (A)	490,05
895	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,77 (A)	507,28

896	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,74 (A)	475,31
897	Este etyl (4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-axetat	0,78 (A)	463,12
898	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-metoxy-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,77 (A)	419,15
899	1-{2-[6-(3-Etoxy-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,74 (A)	448,1
900	Axit amit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	0,71 (A)	437,11
901	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,81 (A)	426,07
902	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,79 (A)	438,08
903	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	441,96
904	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic	0,88 (A)	478
905	Axit 2-Butoxy-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-flo-benzoic	0,8 (A)	522,13
906	Axit 2-Butoxy-6-clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,81 (A)	538,09
907	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic	0,78 (A)	524,08

908	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic	0,77 (A)	508,11
909	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,80 (A)	468,05
910	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,85 (A)	488,07
911	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,89 (A)	492,05
912	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic	0,93 (A)	527,97
913	Axit 2-Clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic	0,81 (A)	538,09
914	Axit (4-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic	0,75 (A)	528,03
915	Axit (4-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,75 (A)	491
916	Axit (4-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,78 (A)	527,08
917	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic	0,76 (A)	497,97
918	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3-metoxy-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,73 (A)	458,1
919	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-	0,69 (A)	472,07

	carbonitril		
920	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,65 (A)	458,38
921	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,69 (A)	458,09
922	Axit 3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etylsulfanyl-benzoic	0,77 (A)	492,03
923	7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril	0,69 (A)	455,15
924	Axit 3-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-propionic	0,75 (A)	504,19
925	Axit (6-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-oxo-2,3-dihydro-indazol-1-yl)-axetic	0,66 (A)	501,83
926	Axit 3-(3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etoxy-phenoxy)-propionic	0,79 (A)	520,15
927	Axit 3-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-propionic	0,76 (A)	520,14
928	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-3-flo-benzoic	0,78 (A)	494,14
929	4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzensulfonamit	0,78 (A)	511,13
930	1-(2-{6-[3-Etoxy-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phenyl]-	0,77 (A)	499,14

	pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril		
931	Axit (E)-3-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-yl)-acrylic	0,83 (A)	508,14
932	Axit 3-(5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-yl)-propionic	0,83 (A)	510,16
933	7-Flo-1-(2-{6-[4-(2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,69 (A)	484,03
934	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-oxo-axetic	0,70 (A)	504,15
935	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic	0,78 (A)	506,15
936	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic	0,87 (A)	506,17
937	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic	0,77 (A)	506,11
938	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic	0,86 (A)	506,14
939	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic	0,77 (A)	492,13
940	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-5,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	484,1
941	Axit 5-{6-[2-(4-Clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-	0,84 (A)	504,04

	etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic		
942	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	484,1
943	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	500,09
944	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic	0,73 (A)	524,13
945	Axit (4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic	0,76 (A)	523,13
946	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic	0,78 (A)	488,16
947	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic	0,76 (A)	474,16
948	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic	0,73 (A)	460,14
949	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic	0,79 (A)	504,12
950	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic	0,76 (A)	490,14
951	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	0,85 (A)	476,16
952	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	0,73 (A)	474,08
953	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-	0,75 (A)	492,12

	etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic		
954	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	0,83 (A)	492,14
955	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic	0,78 (A)	510,08
956	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,76 (A)	478,11
957	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic	0,75 (A)	494,13
958	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic	0,73 (A)	443,21
959	Este metyl 2-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-6-carboxylat	0,93 (A)	485,06
960	Axit 2-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-5-carboxylic	0,77 (A)	471,23
961	7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-2-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,83 (A)	427,29
962	Este metyl 2-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-5-carboxylat	0,87 (A)	485,19
963	7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(2-metoxy-etoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril	0,84 (A)	462,04
964	7-Flo-1-(2-{6-[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,68 (A)	448,1
965	Este 2-etyl 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-	0,75 (A)	503,81

	etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phtalat		
966	7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,75 (A)	427,14
967	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,59 (A)	428,14
968	7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,76 (A)	427,16
969	7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,74 (A)	427,17
970	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,65 (A)	458,11
971	N-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-formamit	0,68 (A)	431,14
972	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,70 (A)	445,08
973	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,74 (A)	459,06
974	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic	0,70 (A)	432,13
975	1-{2-[6-(2-Azetidin-1-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,70 (A)	444,1
976	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4'-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-	0,75 (A)	472,16

	indol-2-carbonitril		
977	7-Flo-1-{2-[6-(1H-indazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,89 (E)	428,08
978	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,89 (E)	428,08
979	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,90 (E)	428,08
980	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,97 (E)	442,08
981	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(6-metoxy-1H-indazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,87 (E)	458,09
982	1-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-3-etyl-ure	0,95 (E)	504,12
983	N-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzyl)-metansulfonamit	0,91 (E)	495,08
984	1-{2-[6-(1H-Benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,82 (E)	428,05
985	1-{2-[6-(3H-Benzotriazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,61 (E)	429,05
986	1-{2-[6-(2-Xyclopropyl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	1,02 (E)	429,1
987	7-Flo-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,80 (E)	444,07

988	1-{2-[6-(2-Amino-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,84 (E)	404,02
989	Axit (4-(6-((2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)boronic	0,69 (A)	432,17
990	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,68 (A)	457,09
991	7-Flo-4-metoxy-1-[2-(2'-metoxy-[4,5']bipyrimidinyl-6-ylamino)-etyl]-1H-indol-2-carbonitril	0,74 (A)	420,16
992	1-{2-[6-(3-Etoxy-4-formyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,91 (E)	460,12
993	1-{2-[6-(3,5-Dimetyl-isoxazol-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,81 (E)	407,09
994	7-Flo-1-{2-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,82 (E)	427,1
995	7-Flo-1-[2-(6-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-pyrimidin-4-ylamino)-etyl]-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,72 (E)	428,1
996	4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-metoxy-etyl)-benzamit	0,77 (E)	489,14
997	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-pyrolidin-1-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,79 (E)	458,16
998	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,74 (E)	420,14
999	este metyl 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-benzoat	0,82 (A)	464,09

1000	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,65 (A)	444,12
1001	7-Flo-1-{2-[6-(4-hydroxy-3-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,77 (A)	472,03
1002	Axit 3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etoxy-benzoic	0,74 (A)	476,12
1003	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-morpholin-4-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,78 (E)	474,15
1004	Axit (3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-axetic	0,69 (A)	446,15
1005	Axit 3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-metoxy-benzoic	0,71 (A)	462,14
1006	1-{2-[6-(2-Diflometoxy-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril	0,87 (A)	455,08
1007	7-Flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril	0,89 (A)	457,07
1008	Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-carboxylic	0,74 (A)	438,09
1009	este etyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-carboxylat	0,88 (A)	465,94
1010	Axit 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic	0,76 (A)	461,19
1011	Axit 3-(3-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-propionic	0,70 (A)	460,17

1012	Axit 4-{6-[2-(5,7-Diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic	0,82 (A)	452,2
1013	Axit 3-(5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-yl)-propionic	0,81 (A)	513,06
1014	Axit 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-pyrol-2-carboxylic	0,67 (A)	454,16
1015	Axit 3-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-propionic	0,81 (A)	499,18
1016	Axit (E)-3-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-acrylic	0,81 (A)	497,09
1017	Axit 4-{6-[2-(6-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic	0,74 (A)	449,96
1018	7-Flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril	0,73 (A)	502
1019	Axit 3-(4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-propionic	0,7 (A)	460,17
1020	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	0,85 (A)	457,96
1021	Axit 3-Clo-5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic	0,88 (A)	493,99

Ví dụ 1022: N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carbonyl)-metansulfonamit

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 809, sử dụng axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (ví dụ 258), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]+ = 548,04.

Ví dụ 1023: Axit metylamit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic

Bổ sung metylamin (0,056 mL, 0,092 mmol), TEA (0,030 mL, 0,212 mmol) và HATU (40,3 mg, 0,106 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 805, 34 mg, 0,071 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 60%). LC-MS A: t_R = 0,85 phút; [M+H]+ = 495,16.

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1023, các hợp chất theo các ví dụ 1024 đến 1030 được liệt kê trong bảng 12 dưới đây được điều chế, sử dụng amin thích hợp.

Bảng 12: Các ví dụ 1024 đến 1030

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
1024	Axit etylamit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,88 (A)	509,16
1025	Axit dimetylamit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,84 (A)	509,16
1026	Axit (2-hydroxy-etyl)-amit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,78 (A)	525,14
1027	Axit isopropylamit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,92 (A)	523,17
1028	Axit (2-metoxy-etyl)-amit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,87 (A)	539,17
1029	5-(6-((2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-etoxy-N-sulfamoylthiophen-2-carboxamit	0,83 (A)	560,07
1030	Axit hydroxyamit 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic	0,83 (A)	497,04

Ví dụ 1031: (3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-metanol

Bổ sung từng giọt lithi nhôm hydrua (2M trong THF, 0,875 mL, 1,75 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 258, 285 mg, 0,585 mmol) trong THF (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từng giọt lithi nhôm hydrua (2M trong THF, 0,875 mL, 1,75 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng ở 0°C và dập tắt bằng dung dịch nước muối Rochelle bão hòa (khoảng 50 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (3x). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng FC (DCM:MeOH 100:0 đến 97:3) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (86 mg, 32%). LC-MS A: t_R = 0,73 phút; [M+H]+ = 457,12.

Ví dụ 1032: Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-isopropoxy-thiazol-5-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (11,2 mg, 0,267 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-isopropoxythiazol-5-carboxylat (45,8 mg, 0,0891 mmol) trong MeOH (2 mL), THF (1 mL) và H_2O (0,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Chiết hỗn hợp nước còn lại bằng EtOAc (2x). Lớp nước kiềm tính được axit hóa đến độ pH=3-4 sử dụng dung dịch HCl 1N và chiết bằng EtOAc (2x). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng (29 mg, 67%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 486,08.

a) Etyl 2-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-isopropoxythiazol-5-carboxylat

Bổ sung K_2CO_3 (25,8 mg, 0,183 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-hydroxythiazol-5-carboxylat (50 mg, 0,0891 mmol) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 phút ở 60°C sau đó bổ sung 2-iodopropan

(0,0107 mL, 0,107 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở cùng nhiệt độ này. Để nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được phân bố giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa thêm một lần bằng nước, sau đó là nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng cặn màu be (50mg, 99%). LC-MS A: t_R = 1,03 phút; [M+H]+ = 514,03.

b) Etyl 2-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-4-hydroxythiazol-5-carboxylat

Bổ sung pyridin (0,564 mL, 6,96 mmol) và dietyl bromomalonat (0,322 mL, 1,74 mmol) vào dung dịch chứa 6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-carbothioamit (625 mg, 1,74 mmol) trong toluen (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 3,5 giờ. Bổ sung dietyl bromomalonat (80microL) vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này được giữ hồi lưu trong 1 giờ 30 phút. Làm nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không. Cặn thu được được phân bố giữa EtOAc và nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến pH bằng 7 sử dụng dung dịch HCl 1N. Lớp nước thu được được chiết hai lần bằng EtOAC. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi đến khô. Cặn thu được được nghiền trong Et_2O, lọc và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu cam sẫm (500mg, 61%). LC-MS A: t_R = 0,95 phút; [M+H]+ = 472,01.

c) 6-((2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-carbothioamit

Bổ sung natri hydrosulfua hydrat (842 mg, 11,4 mmol) vào huyền phù chứa 6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-carbonitril (1233 mg, 3,79 mmol) trong EtOH (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được phân bố giữa H_2O và EtOAc. Lớp nước được chiết lại 2 lần bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn

được tinh chế bằng FC (Hept:EtOAc 100:0 đến 70:30), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt (730 mg, 54%). LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 360,02.

d) 6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-carbonitril

Phản ứng này được thực hiện trong hai lọ vi sóng dung tích 20 mL. Mỗi lọ vi sóng được nạp 6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.25, 300 mg, 0,896 mmol), kẽm xyanua (161 mg, 1,34 mmol) và DMF (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí sau đó được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (104 mg, 0,0896 mmol). Lọ vi sóng được bịt kín và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt sử dụng Máy khởi động vi sóng ở 180°C trong 20 phút. Bổ sung vào mỗi lọ vi sóng kẽm xyanua (161 mg, 1,34 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (104 mg, 0,0896 mmol). Mỗi lọ vi sóng được bịt kín và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt sử dụng Máy khởi động vi sóng ở 180°C trong 20 phút. 2 mẻ được gom lại, lọc qua máy lọc vi sợi thủy tinh, rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng nước, pha nước được chiết lại hai lần bằng EtOAc. Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng FC (Hept:EtOAc 100:0 đến 70:30) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (295mg, 51%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 326,26.

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1032, các hợp chất theo các ví dụ 1033 đến 1035 được liệt kê trong bảng 13 dưới đây được điều chế, sử dụng alkyl iodua thích hợp.

Bảng 13: Ví dụ 1033 đến 1035

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
1033	Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-thiazol-5-carboxylic	0,80 (A)	458,07
1034	Axit 4-Etoxy-2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-5-carboxylic	0,84 (A)	472,07
1035	Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-propoxy-thiazol-5-carboxylic	0,89 (A)	486,25

Ví dụ 1036: Axit 2-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-isobutyl-thiazol-5-carboxylic

Nạp vào lọ MW 6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-carbothioamit (Ví dụ 1032 c, 100 mg, 0,278 mmol) và EtOH (2 mL), lọ này được làm sạch bằng N_2, và etyl 2-clo-5-metyl-3-oxohexanoat (90,8 mg, 0,417 mmol) được bổ sung vào đó. Lọ được đậy nắp, và gia nhiệt ở 90°C qua đêm. Làm nguội lọ này xuống nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha nước được chiết lại bằng EtOAc (2 lần). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept đến Hept:EtOAc 80:20), thu được hợp chất este trung gian. Hòa tan chất này trong MeOH (5mL) và xử lý bằng dung dịch NaOH 2N (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (o/n), cô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn cô được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, và chiết bằng EtOAC (2X). Các phần chiết hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (48 mg, 36%). LC-MS A: t_R = 0,91 phút; $[M+H]+$ = 484,15.

Ví dụ 1037: Axit 4-etyl-2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1036, sử dụng metyl 2-clo-3-oxovalerat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,6 phút; [M+H]+ = 456,00.

Ví dụ 1038: Axit 4-tert-Butyl-2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-5-carboxylic

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1036, sử dụng metyl 2-clo-4,4-dimetyl-3-oxopentanoat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,91 phút; [M+H]+ = 484,14.

Ví dụ 1039: Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2-oxa-spiro[3,3]hept-6-yloxy)-benzoic

Bổ sung 6-iodo-2-oxaspiro[3,3]heptan (97,3 mg, 0,412 mmol) vào dung dịch chứa axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-hydroxy-benzoic (50 mg, 0,115 mmol) (60 mg, 0,137 mmol), TBAI (10,3 mg, 0,0275 mmol) và Cs_2CO_3 (134 mg, 0,412 mmol) trong DMF (2 mL) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong 3 giờ trong lò vi sóng. Bổ sung NaOH 10% (0,275 mL, 0,687 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi xà phòng hóa hoàn toàn (1 giờ). Lọc hỗn hợp, rửa bằng MeOH và tinh chế bằng HPLC điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (30 mg, 40%). LC-MS A: t_R = 0,69 phút; [M+H]+ = 533,19.

a) Axit 4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-hydroxy-benzoic

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo quy trình tổng hợp A.1.1.1. được mô tả trên đây sử dụng 6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.25.) và axit 2-hydroxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic; LC-MS A: t_R = 0,69 phút; [M+H]+ = 437,16.

Ví dụ 1040: 1-(2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-hydroxy-etanon

Bổ sung TEA (0,0515 mL, 0,37 mmol) vào dung dịch chứa 1-(2-etoxy-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)etan-1-on (57 mg, 0,123 mmol) trong toluen (2 mL). Làm lạnh hỗn hợp ở 0°C và bổ sung từng giọt trimetylsilyl triflometansulfonat (0,041 mL, 0,222 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 0°C sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 4 giờ. Rửa hỗn hợp này bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 mL), và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô trong chân không. Hòa tan cặn thu được trong DCM (1,5 mL) và bổ sung từng giọt vào huyền phù đã được làm lạnh (-10°C) chứa axit 3-cloperbenzoic (41,4 mg, 0,185 mmol) trong DCM (1,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C trong 45 phút, sau đó để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng DCM (5 mL) và rót vào 10 mL dung dịch $Na_2S_2O_3$ 20%. Khuấy mạnh hỗn hợp trong 30 phút. Tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng DCM. Rửa các phần chiết gom lại bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (20 mL) và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây (3 mg, 5%). LC-MS A: t_R = 0,72 phút; [M+H]+ = 479,21.

a) 1-(2-Etoxy-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)etan-1-on

Theo quy trình chung A, sử dụng A.1.25 và 1-(2-etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (50mg, 99%). LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 463,23.

b) 1-(2-Etoxy-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etan-1-on

Theo quy trình được mô tả để tổng hợp hợp chất A.2.3. sử dụng 1-(4-bromo-2-etoxyphenyl)etan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (50mg, 99%). LC-MS A: t_R = 0,95 phút; [M+H]+ = 291,21.

Ví dụ 1041: Este metyl (4-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-carbamat

Bổ sung DIPEA (0,06 mL, 0,351 mmol) và metyl cloformat (0,0109 mL, 0,14 mmol) vào dung dịch chứa [6-(4-amino-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-

indol-1-yl)-etyl]-amin (Ví dụ 4, 50 mg, 0,117 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó được phân bố giữa nước (5 ml) và DCM (5 ml). Các lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (18 mg, 34%). LC-MS A: t_R = 0,72 phút; [M+H]+ = 450,04.

Ví dụ 1042: Este metyl (2-Etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetat

Bổ sung từng giọt dung dịch HCl 4N trong dioxan (0,07 mL, 0,274 mmol) vào dung dịch chứa axit (2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic (Ví dụ 811, 20 mg, 0,0392 mmol) trong MeOH (1 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Tinh chế hỗn hợp thô bằng HPLC điều chế (điều kiện axit) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hoàng thổ (14 mg, 70%). LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 508,19.

Ví dụ 1043: Este carboxymetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat

Bổ sung K_2CO_3 (43 mg, 0,312 mmol) và metyl bromoaxetat (0,0197 mL, 0,208 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 805, 50 mg, 0,104 mmol) trong DMF (2 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó xử lý nó với dung dịch NaOH 1N (0,104 mL, 0,104 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp thô được lọc qua máy lọc 0,45µm và tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (16 mg, 28%). LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 540,07.

Ví dụ 1044: Este dimetylcarbamoylmetyl 5 -{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat

Bổ sung K_2CO_3 (43 mg, 0,312 mmol) và lượng có tính xúc tác của KI vào dung dịch chứa axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 805, 50 mg, 0,104 mmol) trong DMF khan (2 mL), sau đó bổ sung 2-clo-N,N-dimetylaxetamit (0,0214 mL, 0,208 mmol) vào và khuấy hỗn hợp qua đêm ở 30°C. Lọc hỗn hợp thô qua máy lọc 0,45µm và tinh chế bằng HPLC điều

chế (điều kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (34 mg, 58%). LC-MS A: t_R = 0,82 phút; [M+H]+ = 567,11.

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1044, các hợp chất theo các ví dụ 1045 đến 1047 được liệt kê trong bảng 14 dưới đây được điều chế, sử dụng chất alkyl hóa thích hợp.

Bảng 14: Các ví dụ 1045 đến 1047

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
1045	Este butyryloxymetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat	0,97 (A)	582,11
1046	Este etoxycarbonyloxymetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat	0,94 (A)	584,16
1047	Este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat	0,92 (A)	593,97

Ví dụ 1048: Este 2-dimetylamino-etyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat

Bổ sung N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (30,2 mg, 0,156 mmol), 4-(dimetylamino)pyridin (25,6 mg, 0,208 mmol) và 2-dimetylaminoetanol (0,032 mL, 0,312 mmol) vào dung dịch chứa axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 805, 50 mg, 0,104 mmol) trong MeCN (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc hỗn hợp thô qua máy lọc 0,45µm và tinh chế bằng HPLC điều chế (điều

kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be (25 mg, 44%). LC-MS A: t_R = 0,72 phút; [M+H]+ = 553,18.

Ví dụ 1049: Este phenyl 5-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1048, sử dụng phenol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,99 phút; [M+H]+ = 558,10.

Ví dụ 1050: Este etyl (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-propynoat

Bổ sung etyl propiolat (0,00814 mL, 0,0796 mmol) sau đó là TEA (0,0222 mL, 0,159 mmol), đồng iodua (1,01 mg, 0,0053 mmol), tetrakis-(triphenylphosphin)-paladi (1,84 mg, 0,00159 mmol) và LiCl (dung dịch 0,5M trong THF, 0,318 mL, 0,159 mmol) vào dung dịch chứa 4-(6-((2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)-2-metoxyphenyl triflometansulfonat (30 mg, 0,053 mmol) trong DMSO (0,7 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 1 giờ bằng MW. Etyl propiolat (0,00814 mL, 0,0796 mmol), TEA (0,0222 mL, 0,159 mmol), đồng iodua (1,01 mg, 0,0053 mmol), tetrakis-(triphenylphosphin)-paladi (1,84 mg, 0,00159 mmol) và lithi clorua (dung dịch 0,5M trong THF, 0,318 mL, 0,159 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 2 giờ ở 100°C trong điều kiện MW. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và cô. Sản phẩm thô được pha loãng bằng EtOAc và chiết bằng nước, tinh chế bằng HPLC điều chế trong điều kiện kiềm tính để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3 mg, 11%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 513,6.

a) 4-(6-((2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-metoxyphenyl triflometansulfonat

7-Flo-1-(2-((6-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (110 mg, 0,254 mmol) và N-Phenyl-bis(triflometansulfonimit) (97 mg, 0,266 mmol) trong DCM (1,75 mL) được làm lạnh xuống 0°C và TEA (0,0392 mL, 0,279 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút sau đó để đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Bổ sung dung dịch NaOH 1N vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng

DCM sau đó làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế bằng FC (Hept:EtOAc) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg, 70%). LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 565,99.

b) 7-Flo-1-(2-((6-(4-hydroxy-3-metoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Theo quy trình chung A với A.1.68 và axit 4-hydroxy-3-metoxyphenyl boronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 434,03.

Ví dụ 1051: {6-[4-Etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin

Lần lượt bổ sung BOP (23,2 mg, 0,0515 mmol) và DBU (0,00906 mL, 0,0594 mmol) vào dung dịch chứa 6-(4-etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)thiophen-2-yl)pyrimidin-4-ol (11,5 mg, 0,0396 mmol) trong MeCN (0,4 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Bổ sung 2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (A.1.25.1; 10,5 mg, 0,047 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 60 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (3 mg, 11%). LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 495,02.

a) 6-(4-Etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)thiophen-2-yl)pyrimidin-4-ol

4-(4-Etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)thiophen-2-yl)-6-metoxypyrimidin (30 mg, 0,0986 mmol) được xử lý bằng dung dịch HCl 4M trong dioxan (0,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C đến 60°C qua đêm. Sau đó nó được cô trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện axit) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 42%). LC-MS A: t_R = 0,59 phút; [M+H]+ = 291,04.

b) 4-(4-Etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)thiophen-2-yl)-6-metoxypyrimidin

Bổ sung trimetylsilylazit (0,0544 mL, 0,413 mmol) và dibutyl-thiếc oxit (6,86 mg, 0,0276 mmol) vào dung dịch chứa 3-etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril (72 mg, 0,276 mmol) trong toluen (2,1 mL). Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 110°C qua đêm trong ống bịt kín. Bay hơi dung môi, sau đó cặn được hòa tan trong MeOH và điều chỉnh đến độ pH = 10 bằng dung dịch NaOH 2M. Nạp dung dịch lên hộp PE_AX để thực hiện theo phương thức bắt giữ&giải phóng chuẩn, quy trình này tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (43 mg, 51%). LC-MS A: t_R = 0,78 phút; [M+H]+ = 305,06.

c) 3-Etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.3. với 3-etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,91 phút; [M+H]+ = 262,14.

d) 3-Etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxamit

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.4. với axit 3-etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,73 phút; [M+H]+ = 280,14.

e) Axit 3-etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylic

Hỗn hợp chứa 4-clo-6-metoxypyrimidin (712 mg, 4,83 mmol), A.1.68. (300 mg, 1,01 mmol) và kali phosphat tribazơ monohydrat (695 mg, 3,02 mmol) trong DMF (5 mL) và nước (0,109 mL, 6,04 mmol) được khử khí trong 15 phút. Sau đó sản phẩm cộng diclo(1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen) paladi (II) diclometan (82,2 mg, 0,101 mmol) được bổ sung vào đó và dung dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và EtOAc. Lớp nước được rửa hai lần bằng EtOAc, sau đó nó được điều chỉnh đến độ pH = 1 bằng dung dịch HCl 2M và chiết một lần bằng AcOEt. Lớp hữu cơ cuối cùng này được rửa tiếp (3 lần) bằng nước muối, làm khô ($MgSO_4$), lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept đến Hept/EtOAc 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (0,054 g, 19%). LC-MS A: t_R = 0,71 phút; [M+H]+ = 280,96.

Ví dụ 1052: 3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-thiophen-2-carboxamidin

Huyền phù chứa 3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril (50 mg, 0,111 mmol), hydroxylamin hydroclorua (15,5 mg, 0,221 mmol) và $NaHCO_3$ (23,3 mg, 0,277 mmol) trong nước (0,025 mL) và EtOH (0,45 mL) được khuấy trong ống bịt kín ở 90°C trong 2 giờ. Khi ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Sau đó lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (hept/EtOAc 2:8) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (20mg, 37%). LC-MS A: t_R = 0,71 phút; [M+H]+ = 485,04.

a) 3-Etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril

Hỗn hợp chứa 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carbonitril (78 mg, 0,294 mmol), 2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (A.1.25.1; 65,2 mg, 0,294 mmol) và TEA (0,123 mL, 0,881 mmol) trong iPrOH (1 mL) được khuấy ở 90°C qua đêm. Huyền phù được pha loãng bằng nước và chất rắn được lọc ra, rửa bằng nước, và sau đó được làm khô trong điều kiện độ chân không cao, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (106 mg, 80%). LC-MS A: t_R = 0,97 phút; [M+H]+ = 452,11.

b) 5-(6-Clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carbonitril

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.3. với 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,92 phút; [M+H]+ = 266,01.

c) 5-(6-Clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxamit

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.4. với axit 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 284,06.

d) Axit 5-(6-Clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1051 e), với 4,6-diclopyrimidin, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 285,05.

Ví dụ 1053: 1-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-etanol

Bổ sung natri borohydrua (4 mg, 0,106 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 1-(3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)etan-1-on (8 mg, 0,0171 mmol) trong EtOH (0,5 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt axeton và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC (hept->hept/AcOEt 1:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (4,5mg, 56%). LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 471,06.

a) 1-(3-Etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)etan-1-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1051, sử dụng 1-(3-etoxy-5-(6-hydroxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)etan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 469,09.

b) 1-(3-Etoxy-5-(6-hydroxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)etan-1-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1051a, với 1-(3-etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)etan-1-on, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,67 phút; [M+H]+ = 275,15.

c) 1-(3-Etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)etan-1-on

Bổ sung từng giọt metylmagie bromua (3M trong THF, 1,4 mL, 4,25 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 3-etoxy-5-(6-metoxypyrimidin-4-yl)thiophen-2-carbonitril (Ví dụ 1051c; 317 mg, 1,21 mmol) trong THF (7,0 mL), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dập tắt hỗn hợp phản ứng ở 0°C bằng dung dịch nước HCl 2N và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp hai pha được điều chỉnh đến độ pH bằng 10 đến 11 bằng dung dịch nước NaOH 5% và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (2x), làm khô bằng $MgSO_4$ khan, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (hept->hept/AcOEt 1:1) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (123 mg, 36%). LC-MS A: t_R = 0,88 phút; [M+H]+ = 279,15.

Ví dụ 1054: 3-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on

Dung dịch chứa 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-thiophen-2-carboxamidin (Ví dụ 1052; 18 mg, 0,0371 mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (9,04 mg, 0,0557 mmol) và DBU (0,01 mL, 0,0656 mmol) trong dioxan (0,3 mL) được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Khi ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và rửa bằng dung dịch HCl 2M. Lớp hữu cơ được tách ra qua hộp tách pha và cô trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (7,6mg, 40%). LC-MS A: t_R = 0,87 phút; [M+H]+ = 510,97.

Ví dụ 1055: 7-Flo-1-(2-{6-[5-(3-flo-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Bổ sung dietylaminosulfur triflorua (0,01 mL, 0,0734 mmol) ở -78°C vào huyền phù được khuấy chứa 7-flo-1-(2-{6-[5-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (6 mg, 0,0129 mmol) trong DCM (0,2mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 50 phút, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt bằng MeOH. Hỗn hợp phản ứng được cô, và cặn được tinh chế bằng FC (Hept->Hept/EtOAc 6:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (5,5 mg, 91%). LC-MS A: t_R = 0,82 phút; [M+H]+ = 468,04.

a) 7-Flo-1-(2-{6-[5-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Theo quy trình chung A, sử dụng 1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (A.1.68.) và 3-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)oxetan-3-ol (A.2.135.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 469,09.

Ví dụ 1056: Este metyl (4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metyl-carbamat

Hỗn hợp chứa metyl (4-(6-((tert-butoxycarbonyl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)(metyl)carbamat (36 mg, 0,0807 mmol)

trong HCl 4N trong dioxan (0,75 mL, 2,6 mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 50 giờ. Bay hơi dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được phân bố giữa DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$ và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng (17 mg, hiệu suất 45%). LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 475,07.

a) Metyl (4-(6-((tert-butoxycarbonyl)(2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)phenyl)(metyl)carbamat

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.68.1. sử dụng metyl (4-(6-clopyrimidin-4-yl)phenyl)(metyl)carbamat và tert-butyl (2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat (A.1.68.2), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 1,07 phút; [M+H]+ = 575,09.

b) Metyl (4-(6-clopyrimidin-4-yl)phenyl)(metyl)carbamat

Bổ sung DIPEA (0,189 mL, 1,08 mmol) và metyl cloformat (0,0338 mL, 0,433 mmol) vào dung dịch chứa 4-(6-clopyrimidin-4-yl)-N-metylanilin (86,1 mg, 0,361 mmol) trong DCM (3,1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút, sau đó phân bố hỗn hợp này giữa nước (5 ml) và DCM (5 ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng FC (Heptan-EtOAc 7:3) để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg, định lượng). LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+H]+ = 278,13.

c) 4-(6-Clopyrimidin-4-yl)-N-metylanilin

Theo quy trình chung A, sử dụng 4,6-diclopyrimidin và este pinacol 4-(metylamino)phenylboronat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 220,15.

Ví dụ 1057: Axit 5-{6-[2-(3,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic

Hỗn hợp chứa 2-(3,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (48 mg, 0,169 mmol), axit 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-etoxythiophen-2-carboxylic (Ví dụ 1052-d; 81 mg, 0,34 mmol) và TEA (0,117 mL, 0,843 mmol) trong iPrOH (1,7 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (13,5 mg. LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 488,80.

a) 2-(3,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.1.1. sử dụng 3,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu cam. LC-MS A: t_R = 0,58 phút; [M+MeCN]+ = 282,02.

b) 3,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol

Bổ sung tetrabutylamoni florua (1N trong THF, 0,5 mL, 0,498 mmol) vào dung dịch chứa 3,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (112 mg, 0,332 mmol) trong THF (3 mL). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 6 giờ, sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc (10 mL), rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng FC (EtOAc-Hept 0:1 đến 1:9) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu nâu (49 mg, 75%). LC-MS A: t_R = 0,82 phút; không ion hóa.

c) 3,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.66.3. sử dụng 3,7-diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,96 phút; [M+H]+ = 337,90.

d) 3,7-Diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol

Bổ sung từng giọt phức hợp boran THF (dung dịch 1N trong THF, 8 mL, 8,11 mmol) vào dung dịch được làm lạnh băng chứa 7-flo-4-metoxyindolin-2,3-dion (Ví dụ 776-f; 476 mg, 2,19 mmol) trong THF (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung từng giọt dung dịch HCl 1N vào cho đến khi độ pH bằng 2. Sau đó trung hòa hỗn hợp phản

ứng bằng dung dịch NaOH 2N. Bổ sung EtOAc vào và hai lớp được chắt gạn. Lớp nước được chiết thêm một lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa hai lần bằng nước, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng FC (EtOAc-Hept 0:1 đến 1:4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu xanh lá cây (342 mg, 85%). LC-MS A: t_R = 0,78 phút; không ion hóa.

Ví dụ 1058: Axit 5-{6-[2-(3,7-Diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1057, sử dụng axit 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LC-MS A: t_R = 0,89 phút; [M+H]+ = 512,90.

a) Axit 5-(6-Clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình chung A, sử dụng 4,6-diclopyrimidin và axit 5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic (A.2.68.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; [M+MeCN]+ = 349,91.

Ví dụ 1059: Axit 5-{6-[2-(2-Xyano-3,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1056, sử dụng axit 5-(6-((tert-butoxycarbonyl)(2-(2-xyano-3,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,90 phút; [M+H]+ = 523,93.

a) Axit 5-(6-((Tert-butoxycarbonyl)(2-(2-xyano-3,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1056 a), sử dụng axit 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 1058 a) và tert-butyl (2-(2-xyano-3,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 1,06 phút; [M+H]+ = 623,97.

b) Tert-butyl (2-(2-xyano-3,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)carbamat

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.2. sử dụng 3,7-diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 352,09.

c) 3,7-Diflo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1057 b), sử dụng 3,7-diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-carbonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,83 phút; không ion hóa.

d) 3,7-Diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-carbonitril

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.3. sử dụng 3,7-diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-carboxamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS A: t_R = 0,95 phút; không ion hóa.

e) 3,7-Diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-carboxamit

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.4. sử dụng axit 3,7-diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,80 phút; [M+H]+ = 367,02.

f) Axit 3,7-Diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-2-carboxylic

Bổ sung từng giọt n-Butyllithi (1,6M trong hexan, 3,06 mL, 4,89 mmol) vào dung dịch ở -78°C chứa 3,7-diflo-4-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol (Ví dụ 1057 d), 1357 mg, 4,07 mmol) trong THF (39 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Sau đó lượng dư khí CO_2 khô được bổ sung. Việc sục khí được tiếp tục trong 25 phút ở -78°C. Sau đó bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đến khô. Chất rắn màu trắng thu được được hòa tan trong nước (75 mL) và dung dịch nước được rửa bằng EtOAc (75 mL). Lớp nước được axit hóa (đến độ pH = 1) bằng dung dịch HCl 2N. Sau đó nó được chiết hai lần bằng EtOAc (2 x 30 mL). Các lớp hữu cơ cuối cùng gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt (1,5 g, định lượng) LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 368,01.

Ví dụ 1060: [2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(2H-tetrazol-5-yl)-4-triflometyl-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1051-b, sử dụng 5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carbonitril, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 519,04.

a) 5-(6-((2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carbonitril

Hỗn hợp chứa 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carbonitril (205 mg, 0,708 mmol), 2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etan-1-amin (A.1.25.1., 157 mg, 0,708 mmol) và TEA (0,296 mL, 2,12 mmol, 3 đương lượng) trong iPrOH (2,4 mL) được khuấy ở 90°C qua đêm. Sau đó nó được pha loãng với EtOAc, rửa hai lần bằng HCl 1M (pH bằng 1) và một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được nghiền trong MeOH+Et_2O để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (201 mg, 60%). LC-MS A: t_R = 1,01 phút; [M+H]+ = 476,01.

b) 5-(6-Clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carbonitril

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.3., sử dụng 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxamit, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,94 phút; không ion hóa.

c) 5-(6-Clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxamit

Theo quy trình được mô tả cho hợp chất A.1.64.4., sử dụng axit 5-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 1058-a), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,75 phút; [M+H]+ = 307,97.

Ví dụ 1061: 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-3-triflometyl-thiophen-2-carboxamidin

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1052, sử dụng 5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carbonitril (Ví dụ

1060-a), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,81 phút; [M+H]+ = 509,03.

Ví dụ 1062: 3-(5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1054, sử dụng 5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)thiophen-2-carbonitril (Ví dụ 1060-a), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,91 phút; [M+H]+ = 535,07.

Ví dụ 1063: 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-N-hydroxy-benzamit

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1023, sử dụng axit 4-(6-((2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-2-etoxybenzoic (Ví dụ 807), thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 491,18.

Ví dụ 1064: 1-{2-[6-(1,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-phtalazin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril

Este 2-etyl 4-{6-[2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phtalat (Ví dụ 965, 51,3 mg, 0,105 mmol) được tạo huyền phù trong DMF (0,6 mL) và hydrazin monohydrat (0,00814 mL, 0,21 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ, sau đó được pha loãng với 0,4 mL DMF và tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (29 mg, 59%). LC-MS A: t_R = 0,66 phút; [M+H]+ = 472,06.

Ví dụ 1065: 5-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ol

Bổ sung axit p-toluensulfonic monohydrat (3,29 mg, 0,0188 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa 3-(3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)-3-oxo-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamit (11,5 mg, 0,0188 mmol) trong MeOH (0,3mL). Khuấy hỗn hợp phản

ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và ở 55°C trong 1 ngày. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC điều chế (điều kiện axit) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu be (1,4 mg, 15%). LC-MS A: t_R = 0,79 phút; [M+H]+ = 509,92.

a) 3-(3-Etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)-3-oxo-N-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)propanamit

Bổ sung lần lượt O-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)hydroxylamin (45,1 mg, 0,37 mmol) và DMAP (22,6 mg, 0,185 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa etyl 3-(3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)-3-oxopropanoat (100 mg, 0,185 mmol) trong NMP (1,6 mL). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong ống bịt kín trong 60 giờ. Khi ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa HCl 0,5M và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept đến Hept/EtOAc 1:9) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (32 mg, 38%). LC-MS A: t_R = 0,84 phút; [M+H]+ = 612,15.

b) Etyl 3-(3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)-3-oxopropanoat

Bổ sung CDI (35,5 mg, 0,213 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 258, 100 mg, 0,213 mmol) trong MeCN (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút. Đồng thời, huyền phù chứa etyl kali malonat (76 mg, 0,446 mmol), magie clorua (50,6 mg, 0,531 mmol) và TEA (0,0949 mL, 0,68 mmol) trong MeCN (1 mL) được khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ trong phòng trong khí quyển N_2. Sau đó huyền phù imidazolit được bổ sung vào huyền phù malonat, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ 30 phút ở 70°C. Sau đó hỗn hợp được phân bố giữa EtOAc và dung dịch HCl 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam (103 mg, 90%). LC-MS A: t_R = 0,93 phút; [M+H]+ = 541,10.

Ví dụ 1066: Axit 5-{6-[2-(7-Flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-pyridin-2-yl-thiophen-2-carboxylic

Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (1,7 mg, 0,00185 mmol) và XPhos (3,64 mg, 0,00741 mmol) được tạo huyền phù trong THF (1 mL) trong khí quyển argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 65°C. Ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung metyl 3-clo-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylat (44 mg, 0,0926 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng 15 phút ở 65°C sau đó làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung từng giọt 2-pyridyl-kẽm bromua (dung dịch 0,5M trong THF, 0,278 mL, 0,139 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng 5 giờ ở 65°C. Lọc hỗn hợp phản ứng qua máy lọc vi sợi thủy tinh, rửa bằng THF. Dịch lọc được cô sau đó được hòa tan trong DMF và tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện kiềm tính), để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (3 mg, 6%). LC-MS A: t_R = 0,76 phút; [M+H]+ = 504,15.

a) Metyl 3-clo-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylat

Nạp vào lọ MW 6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.25., 100 mg, 0,299 mmol), axit 4-clo-5-(metoxycarbonyl)thiophen-2-boronic (132 mg, 0,597 mmol), dung dịch Na_2CO_3 2M (0,45 mL, 0,896 mmol), và DME (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng N_2, bổ sung phức chất [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) với CH_2Cl_2 (24,4 mg, 0,0299 mmol) vào đó, lọ được đậy nắp lại, và gia nhiệt ở 70°C qua đêm (o/n). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua máy lọc vi sợi thủy tinh của Whatman, rửa bằng EtOAc, sau đó rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước được chiết lại 2 lần bằng EtOAc. Các chất hữu cơ gom lại được làm khô ($MgSO_4$) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng FC (H:EE 100:0 đến 50:50) thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu be (30 mg, 30%). LC-MS A: t_R = 0,95 phút; [M+H]+ = 475,10.

Ví dụ 1067: [6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin

Theo quy trình chung B, sử dụng 6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.25.) và metyl 3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (A.2.157.), thu được hợp chất nêu ở đề mục này sau khi decarboxyl hóa tự phát. LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 426,19.

Theo phương pháp được mô tả cho ví dụ 1067, các hợp chất theo các ví dụ 1068 đến 1070 được liệt kê trong bảng 15 dưới đây được điều chế, sử dụng chất alkyl hóa thích hợp.

Bảng 15: Các ví dụ 1068 đến 1070

Ví dụ	Hợp chất	t_R [phút] (LC-MS)	Số liệu MS m/z $[M+H]^+$
1068	[6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,74 (A)	410,12
1069	[6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,74 (A)	410,17
1070	[6-(4-Etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin	0,71 (A)	426,17

Ví dụ 1071: N-Etyl-N-(5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-yl)-formamit

Theo quy trình chung B, sử dụng 6-clo-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (A.1.25.) và metyl 3-(N-etyl-2,2,2-trifloaxetamido)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-carboxylat (A.2.157.), khi tinh chế bằng LCMS điều chế trong điều kiện axit (axit formic/nước và MeCN) và sau đó làm khô trong điều kiện độ chân không cao ở 50°C, sự decarboxyl hóa và formyl hóa tự phát xảy ra tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 454,14.

Ví dụ 1072: N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-formamit

Hỗn hợp chứa 6-(5-amino-4-etoxythiophen-2-yl)-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (20 mg, 0,0453 mmol), etyl format (0,15 mL, 1,83 mmol) và TEA (0,0189 mL, 0,136 mmol) được khuấy trong ống bịt kín ở 85°C qua đêm. Sau đó nó được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC (Hept đến Hept/EtOAc 3:7) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (7,6 mg, 36%). LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 470,08.

a) 6-(5-Amino-4-etoxythiophen-2-yl)-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin

Dung dịch chứa tert-butyl (3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)carbamat (25 mg, 0,0462 mmol) trong HCl 4M trong dioxan (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 30 phút, sau đó dung môi được bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được pha loãng bằng EtOAc và rửa hai lần bằng $NaHCO_3$ bão hòa và một lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (20 mg, 94%). LC-MS A: t_R = 0,74 phút; [M+H]+ = 442,15.

b) Tert-butyl (3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)carbamat

Axit 3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)-pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylic (Ví dụ 258, 500 mg, 1,06 mmol) được tạo huyền phù trong tert-butanol (3,6 mL) và lần lượt bổ sung diphenyl phosphoryl azit (0,241 mL, 1,08 mmol) và TEA (0,15 mL, 1,07 mmol) trong khí quyển nitơ ở nhiệt độ trong phòng vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C qua đêm. Bổ sung diphenyl phosphoryl azit (0,241 mL, 1,08 mmol) và TEA (0,15 mL, 1,07 mmol) vào và tiếp tục khuấy ở 90°C trong 4 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng FC

(Hept đến Hept/EtOAc 50:50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (325 mg, 25%). LC-MS A: t_R = 0,86 phút; [M+H]+ = 542,16.

Ví dụ 1073: N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-propionamit

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1023, sử dụng 6-(5-amino-4-etoxythiophen-2-yl)-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (Ví dụ 1072-a) và axit proprionic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS A: t_R = 0,77 phút; [M+H]+ = 498,00.

Ví dụ 1074: N-(3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-3-hydroxy-propionamit

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1023, sử dụng 6-(5-amino-4-etoxythiophen-2-yl)-N-(2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)pyrimidin-4-amin (Ví dụ 1072-a) và axit 3-hydroxyproprionic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 513,84.

Ví dụ 1075: (3-Etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-ure

Theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1072-b, sử dụng muối amoni của axit 3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-carboxylic, thu được tert-butyl (3-etoxy-5-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)thiophen-2-yl)carbamat (ví dụ 1072-b), và sau đó là hợp chất nêu ở đề mục này. LC-MS A: t_R = 0,70 phút; [M+H]+ = 485,10.

Ví dụ 1076: Axit 2-(6-((2-(2-Xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-1H-indol-6-carboxylic

Theo quy trình chung B, sử dụng 1-(2-((6-clopyrimidin-4-yl)amino)etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril (A.1.68.) và axit 2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-6-carboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu vàng nhạt. LC-MS E: t_R = 0,64 phút; [M+H]+ = 471,03.

II. Thử nghiệm sinh học

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được đặc trưng về các tính chất dược động học và dược lý nói chung của chúng sử dụng các thử nghiệm thông thường đã được biết rõ trong lĩnh vực này như các thử nghiệm hình thành mạch hoặc các thử nghiệm ức chế sự phát triển khối u, hoặc ví dụ liên quan đến tính sinh khả dụng của chúng ở các loài khác nhau (như chuột cống hoặc chó); hoặc các tính chất của chúng liên quan đến độ an toàn của thuốc và/hoặc các tính chất độc hại sử dụng các thử nghiệm thông thường đã được biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ liên quan đến sự ức chế enzym cytochrom P450 và sự ức chế phụ thuộc vào thời gian, sự hoạt hóa thụ thể pregnan X (pregnane X receptor - PXR), đặc tính liên kết glutathion, hoặc đặc tính quang độc hại.

Thử nghiệm ức chế sự phát triển khối u

Mô hình khối u chuột nhắt EMT-6

Dòng tế bào EMT-6 được thiết lập từ caxinom vú loài gặm nhấm có thể cấy ghép mà xuất hiện ở chuột nhắt BALB/cCRGL sau khi cấy bướu vú ổ nhỏ tăng sản (Volence FJ, et al, J Surg Oncol. 1980, 13(1):39-44), thu được từ ATCC (American Type culture collection, Manassas, Virginia, USA).

Các tế bào khối u EMT-6 được phát triển dưới dạng đơn lớp ở 37°C trong khí quyển ẩm (5% CO2, 95% không khí) trong RPMI 1640 chứa 2mM L glutamin được bổ sung bằng 10% huyết thanh thai bò. Đối với việc sử dụng thí nghiệm, các tế bào khối u được tách ra khỏi bình nuôi cấy bằng trypsin. Các tế bào được đếm trong huyết cầu kế và khả năng sống được của chúng được đánh giá bằng cách loại trừ xanh trypan.

Các khối u được gây cảm ứng ở các con chuột nhắt cái BALB/c bằng cách tiêm dưới da $1x10^6$ tế bào EMT-6 trong 200 µL RPMI 1640 vào sườn phải hoặc bằng cách tiêm $2,5x10^5$ tế bào EMT-6 trong 50 µL RPMI1640 vào mô đệm mỡ vú. Đối với cách tiêm thứ hai, chuột nhắt cái BALB/c được gây mê bằng Isoflurane và vết rạch 5 mm được tạo ra dưới da ở ngực bên để phơi trần mô đệm mỡ vú. Sau khi tiêm tế bào khối u, bề mặt ngực được chấm nhẹ bằng tăm bông đã thấp etanol 95% để diệt các tế bào khối u mà có thể rò rỉ ra từ vị trí tiêm. Da của các con chuột nhắt này được khép lại bằng cách khâu crinerce 4-0.

Các con vật này được theo dõi hàng ngày về hành vi và khả năng sống sót và hai lần mỗi tuần về thể trọng và sự phát triển khối u. Kích cỡ khối u được đo bằng thước đo và thể tích khối u được tính theo công thức sau: Thể tích khối u = (chiều rộng^2 x chiều dài)/2.

Khi các khối u đạt đến thể tích từ 60 đến 100mm^3 (tùy thuộc vào thử nghiệm), việc điều trị bằng các chất đối kháng EP2 và/hoặc EP4 được bắt đầu và hợp chất được cung cấp hàng ngày trong ít nhất 3 tuần.

Trọng lượng khối u được đo tại cuối thử nghiệm.

Thử nghiệm sinh học in vitro

Các hoạt tính đối kháng của các hợp chất có công thức (I) trên các thụ thể EP2 và EP4 được xác định theo phương pháp thử nghiệm sau.

Thử nghiệm sử dụng các dòng tế bào PathHunterTM HEK 293 PTGER2 và PTGER4 b-arrestin từ DiscoverX. Hệ thống này được dựa trên Kỹ thuật bù mảnh enzym. Hai mảnh bù của enzym b-galactosidaza được biểu hiện trong các tế bào được chuyển nhiễm ổn định. Phần lớn hơn của b-gal, được gọi là EA (Enzyme Acceptor), được dung hợp với đầu tận cùng C của b-arrestin 2. Mảnh nhỏ hơn, được gọi là đuôi ProLinkTM, được dung hợp với PTGER2 (EP2) hoặc PTRGER4 (EP4) ở đầu tận cùng C. Khi hoạt hóa, b-arrestin được tuyển chọn mà thúc đẩy tương tác của ProLink và EA, cho phép sự bù hai mảnh của b-gal và sự tạo thành enzym chức năng mà có khả năng thủy phân cơ chất và tạo ra tín hiệu quang hóa.

Thử nghiệm hEP2 b-arrestin:

Các tế bào HEK 293 PTGER2 b-arrestin (DiscoverX 93-021-4C1) được lấy ra khỏi các đĩa nuôi cấy bằng dung dịch đệm phân ly tế bào (Invitrogen, 13151-014), và được thu gom trong môi trường sinh trưởng (GM: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10% FCS, 1% Penicilin/streptomycin). 5000 tế bào/lỗ của đĩa 384 lỗ (màu trắng với đáy màu trắng Greiner 781080) được gieo cấy trong 20ul môi trường sinh trưởng trên một lỗ. Đĩa được ủ ở 37°C, 5% CO_2 trong 24 giờ.

Các dung dịch gốc của các hợp chất thử nghiệm được tạo ra ở nồng độ 10 mM trong DMSO, và được pha loãng theo chuỗi trong DMSO đến các nồng độ cần thiết đối

với các đường cong đáp ứng liều ức chế (khoảng nồng độ kiểm tra là từ 10µM đến 2nM hoặc 1µM đến 0,2nM).

PGE2 (Cayman 14010, dung dịch gốc: 10mM trong DMSO) được sử dụng làm chất chủ vận ở nồng độ cuối cùng 5µM, tương ứng với EC80.

Năm microlit hợp chất đã được pha loãng được chuyển vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ trước 15 phút ở 37°C. Sau đó năm microlit PGE2 (nồng độ cuối cùng 5µM) được cho vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ 120 phút ở 37°C.

Các thành phần của kit phát hiện PathHunter Glo được làm tan băng và trộn theo hướng dẫn của nhà sản xuất: lần lượt 1 phần cơ chất Galacton Star với 5 phần dung dịch Emerald IITM, và 19 phần dung dịch đệm thử nghiệm tế bào PathHunter. Mười hai µl chất phản ứng được cho vào đĩa thử nghiệm và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối. Số đếm huỳnh quang thô được đọc trên máy đọc BMG Fluostar Optima theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Đối với mỗi mỗi nồng độ hợp chất, tính phần trăm hoạt tính so với giá trị đối chứng DMSO dưới dạng trung bình ± STDEV. (Mỗi nồng độ được đo hai lần)

Các giá trị IC50 và các đường cong được tạo ra bằng phần mềm XLfit (IDBS) sử dụng mô hình một điểm đáp ứng liều 203. Nếu các hợp chất được đo nhiều lần, các giá trị trung bình được nêu.

Thử nghiệm hEP4 b-arrestin:

Các tế bào HEK 293 PTGER4 b-arrestin (DiscoverX 93-030-4C1) được lấy ra khỏi các đĩa nuôi cấy bằng dung dịch đệm phân ly tế bào (Invitrogen, 13151-014), và được thu gom trong môi trường sinh trưởng (GM: DMEM + Glutamax-I (Invitrogen 32430) /10% FCS, 1% Penicilin/streptomycin). 5000 tế bào/lỗ của đĩa 384 lỗ (màu trắng với đáy màu trắng Greiner 781080) được gieo cấy trong 20ul môi trường sinh trưởng trên một lỗ. Đĩa được ủ ở 37°C, 5% CO2 trong 24 giờ.

Các dung dịch gốc của các hợp chất thử nghiệm được tạo ra ở nồng độ 10 mM trong DMSO, và được pha loãng theo chuỗi trong DMSO đến các nồng độ cần thiết đối với các đường cong đáp ứng liều ức chế (khoảng nồng độ kiểm tra là từ 10µM đến 2nM hoặc 1µM đến 0,2nM).

PGE2 (Cayman 14010, dung dịch gốc: 100uM trong DMSO) được sử dụng làm chất chủ vận ở nồng độ cuối cùng 20nM, tương ứng với EC80.

Năm microlit hợp chất đã được pha loãng được chuyển vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ trước 15 phút ở 37°C. Sau đó năm microlit PGE2 (nồng độ cuối cùng 20nM) được cho vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ 120 phút ở 37°C.

Các thành phần của kit phát hiện PathHunter Glo được làm tan băng và trộn theo hướng dẫn của nhà sản xuất: lần lượt 1 phần cơ chất Galacton Star với 5 phần dung dịch Emerald IITM, và 19 phần dung dịch đệm thử nghiệm tế bào PathHunter. Mười hai µl chất phản ứng được cho vào đĩa thử nghiệm và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối. Số đếm huỳnh quang thô được đọc trên máy đọc BMG Fluostar Optima theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Đối với mỗi mỗi nồng độ hợp chất, tính phần trăm hoạt tính so với giá trị đối chứng DMSO dưới dạng trung bình ± STDEV. (Mỗi nồng độ được đo hai lần)

Các giá trị IC50 và các đường cong được tạo ra bằng phần mềm XLfit (IDBS) sử dụng mô hình một điểm đáp ứng liều 203. Nếu các hợp chất được đo nhiều lần, các giá trị trung bình được nêu.

Các hoạt tính đối kháng của các hợp chất có công thức (I) trên các thụ thể EP2 và EP4 cũng được xác định theo phương pháp thử nghiệm sau.

Các dòng tế bào khối u người biểu hiện EP4 hoặc EP2 nội sinh được sử dụng và sự tích tụ cAMP trong các tế bào khi kích thích PGE_2 được theo dõi. Các tế bào u nguyên bào đệm SF295 biểu hiện EP2 nội sinh cao và không biểu hiện EP4, trong khi đó các tế bào ung thư vú BT549, biểu hiện các mức EP4 nội sinh cao và các mức EP2 rất thấp.

Là phương pháp phát hiện đối với cAMP, kit HTRF (huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất: homogeneous time resolved fluorescence) Cisbio (các thử nghiệm kit HTRF cAMP động lực 2 20'000 Cisbio Cat. #62AM4PEC) được sử dụng, kit này được dựa trên thử nghiệm miễn dịch cạnh tranh sử dụng kháng thể kháng cAMP được đánh dấu Cryptate và cAMP được đánh dấu d2. cAMP bẩm sinh được sản sinh bởi các tế bào hoặc cAMP không được đánh dấu (đối với đường cong chuẩn) cạnh tranh với

(chất nhận) cAMP được đánh dấu d2 được bổ sung ngoại sinh để liên kết với Cryptate đơn dòng kháng cAMP-Eu3+ (chất cho). Tín hiệu FRET (độ chuyển năng lượng cộng hưởng phát huỳnh quang: Fluorescence Resonance Energy Transfer) được thu chỉ khi kháng thể kháng cAMP được đánh dấu liên kết với cAMP được đánh dấu d2, do đó tín hiệu cụ thể (tức là, độ chuyển năng lượng) là tỷ lệ nghịch với nồng độ của cAMP trong chuẩn hoặc mẫu.

Thử nghiệm hEP2 cAMP:

Các tế bào SF295 (NCI/No. 0503170) được lấy ra khỏi các đĩa nuôi cấy bằng dung dịch đệm phân ly tế bào (Invitrogen, 13151-014), và được thu gom trong môi trường sinh trưởng (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) /10% FCS, 1 % Penicilin/streptomycin). Các tế bào được đếm rửa và tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm thử nghiệm (AB; HBSS, 20mM HEPES, 0,2% BSA; 2mM IBMX). 4.000 tế bào trong 5µl AB được gieo cấy vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ thể tích nhỏ (đen với đáy bằng phẳng, Greiner 784076).

Các dung dịch gốc của các hợp chất thử nghiệm được tạo ra ở nồng độ 10 mM trong DMSO, và được pha loãng theo chuỗi trong DMSO đến các nồng độ cần thiết đối với các đường cong đáp ứng liều ức chế (khoảng nồng độ kiểm tra là từ 30µM đến 0,4nM; 30µM đến 0,015nM hoặc 1µM đến 0,01nM).

PGE_2 (Cayman 14010, dung dịch gốc: 75µM trong DMSO) được sử dụng làm chất chủ vận ở nồng độ cuối cùng 75nM, tương ứng với EC80.

Hai phảy năm microlit hợp chất đã được pha loãng được chuyển vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ trước 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 2,5 microlit PGE_2 (nồng độ cuối cùng là 75nM) được cho vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Năm µl mỗi chất cho (cryptate kháng cAMP) và chất nhận (cAMP-d2) được bổ sung và đĩa được ủ một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối và sau đó được đọc bằng cách sử dụng máy đọc BMG LABTECH PHERAstar (bước sóng kích thích : 337nm, bước sóng phát xạ : 620 và 665nm).

Các giá trị Delta F (huỳnh quang) thu được (665nm/620nM) được chuyển hóa thành các giá trị % cAMP sử dụng các số đo của bộ định chuẩn cAMP được cung cấp

trong kit này. Đối với mỗi nồng độ hợp chất, phần trăm cAMP so với giá trị đối chứng DMSO dưới dạng trung bình ± STDEV (mỗi nồng độ được đo thành hai lần) được tính.

Các giá trị IC_{50} và các đường cong được tạo ra bằng phần mềm XLfit (IDBS) sử dụng mô hình một điểm đáp ứng liều 203. Nếu các hợp chất được đo nhiều lần, các giá trị trung bình được nêu.

Thử nghiệm hEP4 cAMP:

Các tế bào BT549 (NCI/No. 0507282) được lấy ra khỏi các đĩa nuôi cấy bằng dung dịch đệm phân ly tế bào (Invitrogen, 13151-014), và được thu gom trong môi trường sinh trưởng (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) /10% FCS, 1 % Penicilin/streptomycin). Các tế bào được đếm rửa và tái tạo huyền phù trong dung dịch đệm thử nghiệm (AB; HBSS, 20mM HEPES, 0,2% BSA; 2mM IBMX). 4.000 tế bào trong 5µl AB được gieo cấy vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ thể tích nhỏ (đen với đáy bằng phẳng, Greiner 784076).

Các dung dịch gốc của các hợp chất thử nghiệm được tạo ra ở nồng độ 10 mM trong DMSO, và được pha loãng theo chuỗi trong DMSO đến các nồng độ cần thiết đối với các đường cong đáp ứng liều ức chế (khoảng nồng độ kiểm tra là từ 30µM đến 0,4nM; 30µM đến 0,015nM hoặc 1µM đến 0,01nM).

PGE_2 (Cayman 14010, dung dịch gốc: 6µM trong DMSO) được sử dụng làm chất chủ vận ở nồng độ cuối cùng 6nM, tương ứng với EC80.

Hai phảy năm microlit hợp chất đã được pha loãng được chuyển vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ trước 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, 2,5 microlit PGE_2 (nồng độ cuối cùng là 6nM) được cho vào đĩa thử nghiệm. Đĩa được ủ 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Năm µl mỗi chất cho (cryptate kháng cAMP) và chất nhận (cAMP-d2) được bổ sung và đĩa được ủ một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối và sau đó được đọc bằng cách sử dụng máy đọc BMG LABTECH PHERAstar (bước sóng kích thích : 337nm, bước sóng phát xạ : 620 và 665nm).

Các giá trị Delta F (huỳnh quang) thu được (665nm/620nM) được chuyển hóa thành các giá trị % cAMP sử dụng các số đo của bộ định chuẩn cAMP được cung cấp

trong kit này. Đối với mỗi nồng độ hợp chất, phần trăm cAMP so với giá trị đối chứng DMSO dưới dạng trung bình ± STDEV (mỗi nồng độ được đo thành hai lần) được tính.

Các giá trị IC_{50} và các đường cong được tạo ra bằng phần mềm XLfit (IDBS) sử dụng mô hình một điểm đáp ứng liều 203. Nếu các hợp chất được đo nhiều lần, các giá trị trung bình được nêu.

Hoạt tính đối kháng của hợp chất được nêu làm ví dụ được thể hiện trong bảng 16:

Bảng 16:

Ví dụ	EP_2 IC_{50} [nM]	EP_4 IC_{50} [nM]	Ví dụ	EP_2 IC_{50} [nM]	EP_4 IC_{50} [nM]	Ví dụ	EP_2 IC_{50} [nM]	EP_4 IC_{50} [nM]	Ví dụ	EP_2 IC_{50} [nM]	EP_4 IC_{50} [nM]
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
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

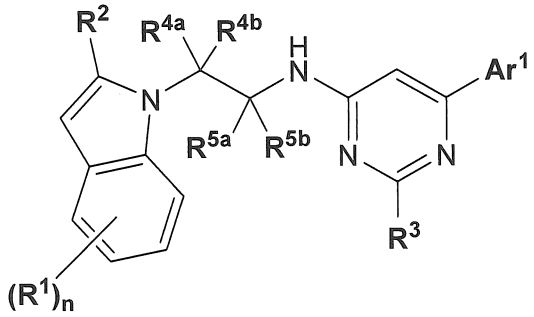
234	3	249	504	103	535	774	4	637	1044	9	3
235	2	60	505	21	671	775	10	206	1045	16	4
236	9	413	506	12	113	776	6	44	1046	27	5
237	13	68	507	18	163	777	2	3	1047	5	3
238	5	40	508	37	583	778	15	175	1048	10	4
239	1	19	509	110	684	779	28	242	1049	21	10
240	2	10	510	20	216	780	6	826	1050	34	19
241	32	128	511	18	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			

(*): Giá trị IC_{50} đo được sử dụng thử nghiệm cAMP

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



Công thức (I)

trong đó

$(R^1)_n$ là một, hai hoặc ba nhóm thế tùy ý trên vòng indol, trong đó các nhóm thế này độc lập được chọn từ (C_{1-3})alkyl, (C_{1-3})alkoxy, halogen, (C_{1-3})floalkyl, (C_{1-3})floalkoxy, hoặc xyano; hoặc hai R^1 cùng nhau tạo thành nhóm $–O-CH_2-O-$, và R^1 còn lại, nếu có, là halogen;

R^2 là (C_{1-4})alkyl, halogen, hoặc xyano;

R^3 là hydro, metyl hoặc triflometyl;

R^{4a} và R^{4b} độc lập là hydro, metyl, hoặc R^{4a} và R^{4b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết là nhóm xycloprop-1,1-diyl;

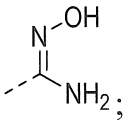
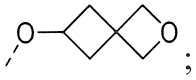
R^{5a} và R^{5b} độc lập là hydro, metyl, hoặc R^{5a} và R^{5b} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết là nhóm xycloprop-1,1-diyl;

Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần, hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ:
    - (C_{1-6})alkyl;
    - (C_{1-4})alkoxy;
    - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này tùy ý được thế bằng hydroxy;
    - (C_{1-3})floalkoxy;

- halogen;
- xyano;
- (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng amino;
- (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy;
- (C_{3-6})xycloalkyl-oxy;
- hydroxy;
- nitro;
- $-B(OH)_2$;
- 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
- $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen, -O-(C_{1-3})alkylen-*, -NH-(C_{1-3})alkylen-*, -S-CH_2-*, $-CF_2$-, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
    - R^{O1} là
        - -OH;
        - -O-(C_{1-4})alkyl;
        - $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc $-NH_2$;
        - -O-phenyl;
        - $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc $-N[(C_{1-4})alkyl]_2$;

- -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy;
- -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$; hoặc
- (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;

- -CO-CH_2-CN;
- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;
-  ;
- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl;
- dihydroxy-(C_{2-4})alkyl;
- hydroxy-(C_{2-4})alkoxy;
- (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy;
- -(CH_2)$_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl;
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, –CO-(C_{1-3})alkylen-OH, hoặc –CO-O-(C_{1-3})alkyl;
  - hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5, hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon

trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;

- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy;
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl, hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;
- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, hoặc 2-flo-vinyl;
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl;
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen;
- benzooxazol-2-yl; hoặc
- -$(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxy; (C_{1-3})floalkyl; (C_{1-3})floalkoxy; halogen; xyano; hydroxy, hoặc -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này được liên kết với phần còn lại của phân tử ở gốc vòng thơm; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế,

được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl, và -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1; trong đó R^3 là hydro;

hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2; trong đó

- R^{4a} và R^{4b} đều là hydro; và
- R^{5a} và R^{5b} đều là hydro;

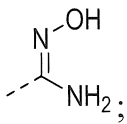
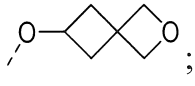
hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3; trong đó Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; trong đó phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần, hoặc ba lần;

  trong đó một trong số các nhóm thế này được chọn từ:

  - (C_{1-4})alkoxy;
  - (C_{1-3})floalkyl, trong đó (C_{1-3})floalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng hydroxy;
  - (C_{3-6})xycloalkyl, trong đó (C_{3-6})xycloalkyl này không được thế hoặc được thế một lần bằng amino;
  - (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy;
  - hydroxy;
  - -$B(OH)_2$;

- 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
- -X^1-CO-R^{O1}, trong đó
  - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen, -O-(C_{1-3})alkylen-*, -NH-(C_{1-3})alkylen-*, -S-CH_2-*, -CF_2-, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và
  - R^{O1} là
    - -OH;
    - -O-(C_{1-4})alkyl;
    - -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;
    - -O-phenyl;
    - -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;
    - -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy;
    - -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$; hoặc
    - (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;
- -CO-CH_2-CN;
- -CO-CH_2-OH;
- -CO-H;
-  ;
-  ;

- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl;
- dihydroxy-(C_{2-4})alkyl;
- hydroxy-(C_{2-4})alkoxy;
- (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkoxy;
- -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl;
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, –CO-(C_{1-3})alkylen-OH, hoặc –CO-O-(C_{1-3})alkyl;
  - hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 4, 5, hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy;
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- -SO_2-R^{S1} trong đó R^{S1} là hydroxy, (C_{1-4})alkyl, hoặc -$NR^{N7}R^{N8}$ trong đó R^{N7} và R^{N8} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl;
- benzooxazol-2-yl; hoặc

- -$(CH_2)_p$-HET, trong đó p là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

và một hoặc hai nhóm thế còn lại trong số các nhóm thế này, nếu có mặt, là/độc lập được chọn từ:

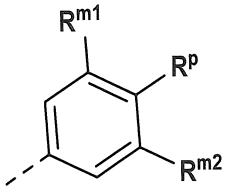
- (C_{1-6})alkyl;
- (C_{1-4})alkoxy;
- (C_{1-3})floalkyl;
- (C_{1-3})floalkoxy;
- halogen;
- (C_{3-6})xycloalkyl;
- (C_{3-6})xycloalkyl-oxy;
- hydroxy;
- nitro;
- -$(CH_2)_m$-$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó m là số nguyên 0 hoặc 1; và trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{2-3})floalkyl, hoặc -SO_2-(C_{1-4})alkyl; hoặc R^{N1} và R^{N2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn kết tạo thành vòng bão hòa có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý chứa một nguyên tử oxy trên vòng hoặc một nguyên tử lưu huỳnh trên vòng, trong đó vòng này không được thế, hoặc được thế một lần bằng oxo trên nguyên tử cacbon trên vòng, hoặc được thế hai lần bằng oxo trên nguyên tử lưu huỳnh trên vòng;
- -S-R^{S2} trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, hoặc 2-flo-vinyl; hoặc
- phenyl-oxy, trong đó phenyl tùy ý được thế một lần bằng halogen;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh; trong đó heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một lần, hai lần hoặc ba lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxy; (C_{1-3})floalkyl; halogen; và -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh chứa một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này được liên kết với phần còn lại của phân tử ở gốc vòng thơm; trong đó heteroxyclyl có 8 đến 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl, và -(C_{0-3})alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3; trong đó Ar^1 là

- nhóm phenyl có cấu trúc (Ar-IV):

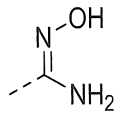


(Ar-IV)

trong đó

- R^p là;
  - (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng, trong đó (C_{4-6})xycloalkyl chứa nguyên tử oxy trên vòng này không được thế hoặc được thế một lần bằng flo, hydroxy, hoặc metoxy;
  - hydroxy;
  - -X^1-CO-R^{O1}, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen, -O-(C_{1-3})alkylen-*, -NH-(C_{1-3})alkylen-*, -S-CH_2-*, -CF_2-, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-,

hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -CO-R^{O1}; và

- R^{O1} là
  - -OH;
  - -O-(C_{1-4})alkyl;
  - -NH-SO_2-R^{S3} trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc -NH_2;
  - -O-CH_2-CO-R^{O4}, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc -N[(C_{1-4})alkyl]$_2$;
  - -O-CH_2-O-CO-R^{O5}, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy;
  - -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]$_2$; hoặc
  - (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;
- -CO-H;
-  ;
- 2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl;
- -$NR^{N1}R^{N2}$, trong đó
  - R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, hoặc –CO-(C_{1-3})alkylen-OH;
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, hoặc hydroxy;
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl;

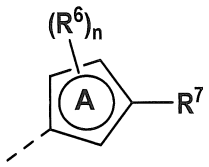
- HET, trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl, hoặc $-NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

- R^{m1} là
  - (C_{1-6})alkyl;
  - (C_{1-4})alkoxy;
  - (C_{1-3})floalkyl;
  - (C_{1-3})floalkoxy;
  - halogen;
  - (C_{3-6})xycloalkyl;
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy;
  - $-NR^{N1}R^{N2,}$ trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl; hoặc
  - $-S-R^{S2}$ trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, hoặc 2-flo-vinyl; và
- R^{m2} là hydro, flo, hoặc clo;
- hoặc R^p là hydro;

  R^{m1} là 1H-pyrazol-1-yl; hoặc $-X^1-COOH$, trong đó X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen, hoặc $-O-(C_{1-3})$alkylen-*, trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm -COOH;

  và R^{m2} là hydro, (C_{1-4})alkoxy; hoặc $-S-(C_{1-4})$alkyl;

- hoặc Ar^1 là nhóm heteroaryl 5 cạnh có cấu trúc (Ar-II):

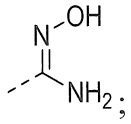


(Ar-II)

trong đó trong (Ar-II), vòng A là vòng thiophenyl hoặc thiazolyl;

trong đó

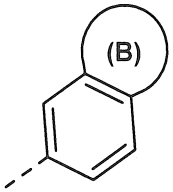
- R^7 là
  - 3-hydroxy-oxetan-3-yl;
  - hydroxy;
  - 2,2,2-triflo-1,1-dihydroxy-etyl;
  - $-X^1-CO-R^{O1,}$ trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, (C_{1-3})alkylen, $-O-(C_{1-3})$alkylen-*, $-NH-(C_{1-3})$alkylen-*, $-S-CH_2-$*, $-CF_2-$, –CH=CH-, –C≡C-, -NH-CO-*, -CO-, hoặc (C_{3-5})xycloalkylen; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
    - R^{O1} là
      - -OH;
      - $-O-(C_{1-4})$alkyl;
      - $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-4})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{3-6})xycloalkyl-(C_{1-3})alkylen trong đó (C_{3-6})xycloalkyl tùy ý chứa nguyên tử oxy trên vòng, (C_{1-3})floalkyl, phenyl, hoặc $-NH_2$;
      - -O-phenyl;
      - $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, trong đó R^{O4} là hydroxy, hoặc (C_{1-4})alkoxy, hoặc $-N[(C_{1-4})alkyl]_2$;
      - $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy;
      - $-O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alkyl]_2$; hoặc
      - (5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)-metyloxy-;
  - $-CO-CH_2-OH$;
  - -CO-H;

-  ;
- hydroxy-(C_{1-4})alkyl;
- -$NR^{N1}R^{N2,}$ trong đó
  - R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl;
  - hoặc R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl, và R^{N2} độc lập là –CO-H, –CO-(C_{1-3})alkyl, hoặc –CO-(C_{1-3})alkylen-OH;
- -CO-$NR^{N3}R^{N4}$ trong đó R^{N3} và R^{N4} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hydroxy-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-3})alkoxy-(C_{2-4})alkyl, dimetylamino-(C_{2-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, hydroxy-(C_{2-4})alkoxy, benzyloxy, hoặc hydroxy;
- -NH-CO-$NR^{N5}R^{N6}$ trong đó R^{N5} và R^{N6} độc lập là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl; hoặc
- HET, trong đó HET là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl, (C_{1-4})alkoxy, -COOH, hydroxy, flo, 2-amino-2-oxo-etyl, 2-carboxy-etyl, (C_{3-5})xycloalkyl, hoặc -$NR^{N9}R^{N10}$ trong đó R^{N9} và R^{N10} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

- và $(R^6)_n$ là một nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ:
  - (C_{1-6})alkyl;
  - (C_{1-4})alkoxy;
  - (C_{1-3})floalkyl;
  - (C_{1-3})floalkoxy;
  - halogen;
  - (C_{3-6})xycloalkyl;
  - (C_{3-6})xycloalkyl-oxy;
  - hydroxy;

- pyridinyl; và
- $-NR^{N1}R^{N2}$, trong đó R^{N1} và R^{N2} độc lập là hydro, (C_{1-4})alkyl, hoặc (C_{3-6})xycloalkyl;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh; trong đó heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ (C_{1-4})alkyl; (C_{1-4})alkoxy; (C_{1-3})floalkyl; (C_{1-3})floalkoxy; halogen; xyano; hydroxy, hoặc $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- hoặc Ar^1 là nhóm có cấu trúc (Ar-III):



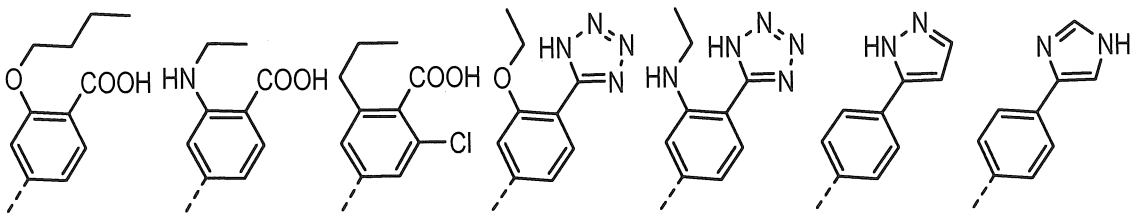
(Ar-III)

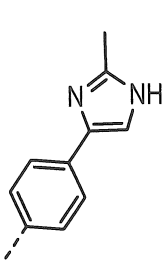
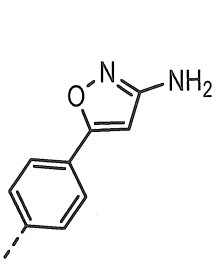
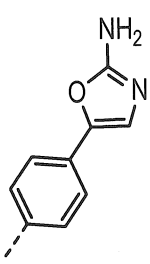
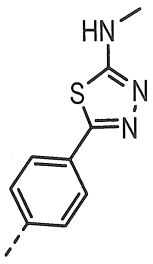
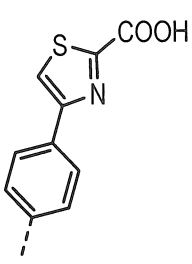
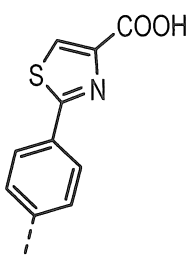
trong đó vòng (B) là vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được ngưng tụ với nhóm phenyl, trong đó vòng (B) chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ và oxy; trong đó vòng (B) này độc lập không được thế, được thế một hoặc hai lần, trong đó các nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, (C_{1-6})alkyl, và $-(C_{0-3})$alkylen-$COOR^{O3}$ trong đó R^{O3} là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó:

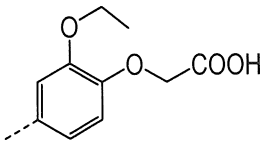
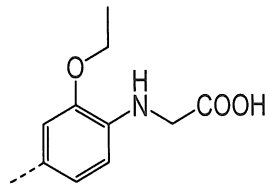
- Ar^1 là nhóm phenyl được chọn từ:



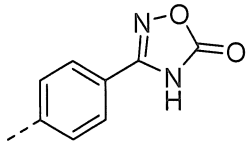





và  ;

hoặc

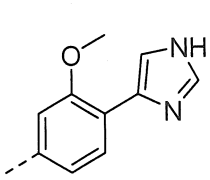
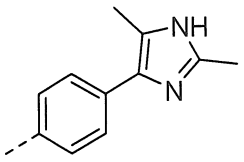
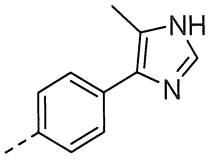
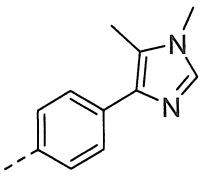
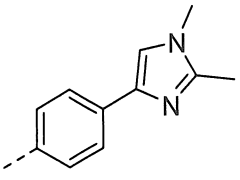
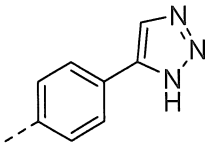
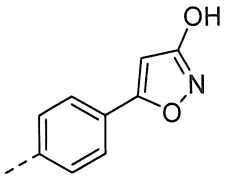
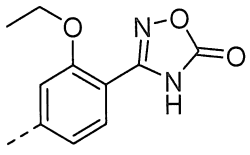
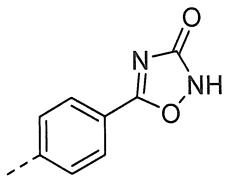
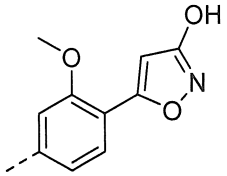
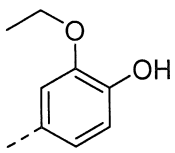
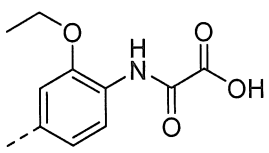
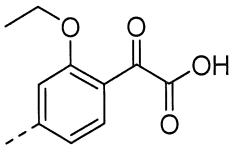
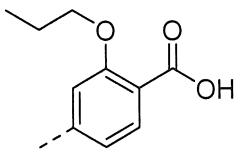
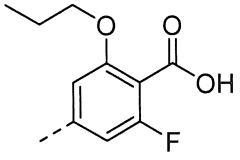
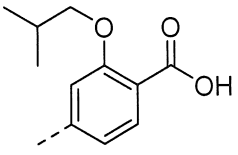
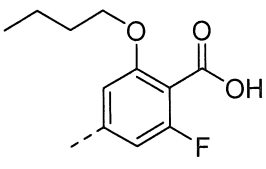
a)

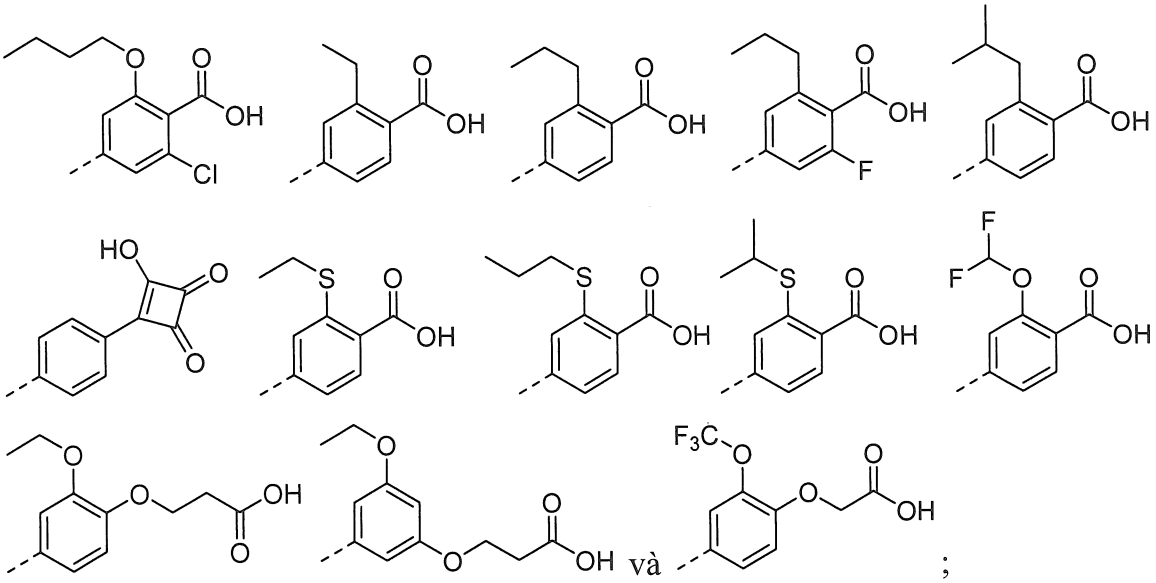

và  ; hoặc

c)

 ; hoặc

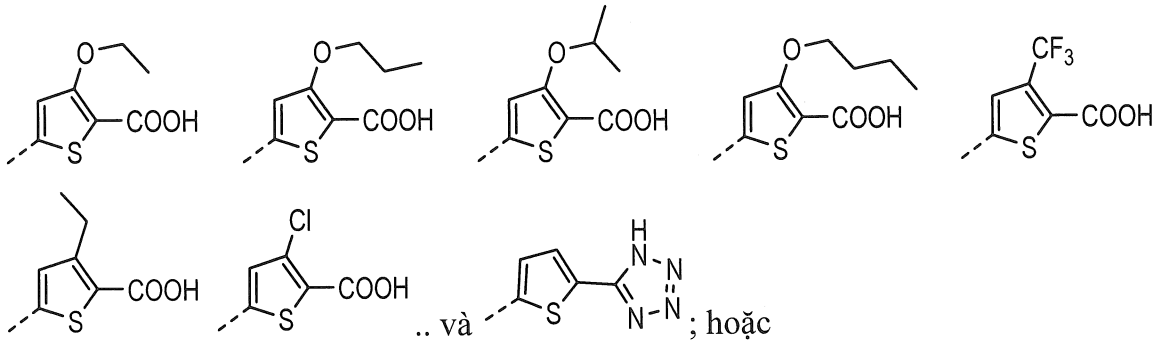
d)

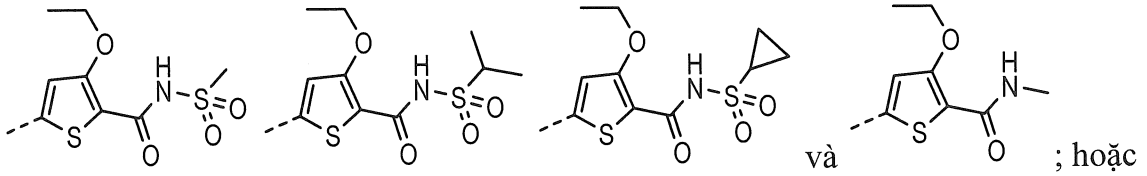

và ;

- hoặc Ar^1 là nhóm thiophenyl được chọn từ:

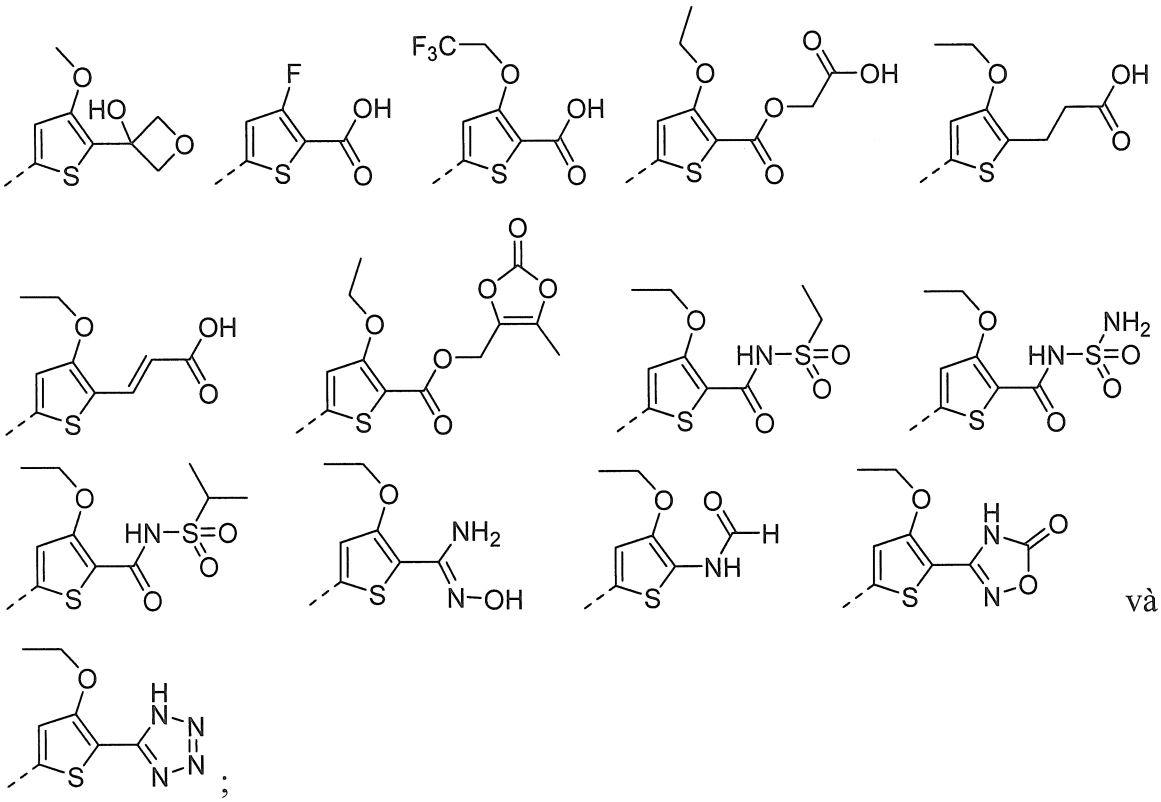
a)


.. và ; hoặc

b)


và ; hoặc

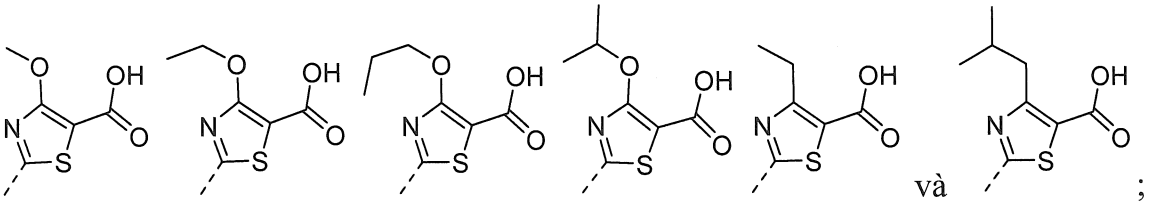
c)



và

;

- hoặc Ar^1 là nhóm thiazoyl được chọn từ:

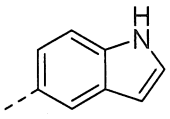


và

;

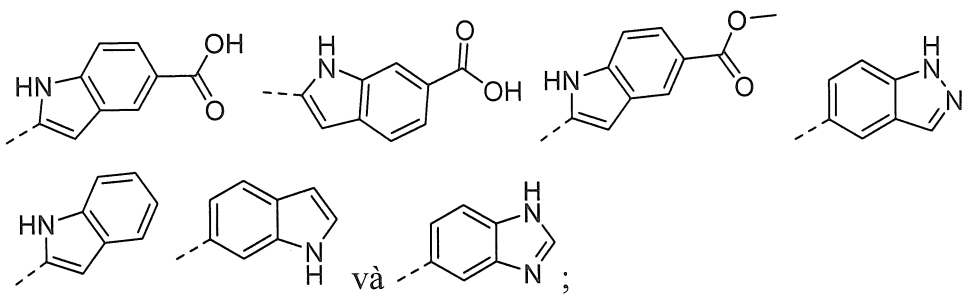
- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 9 hoặc 10 cạnh được chọn từ:

a)



; hoặc

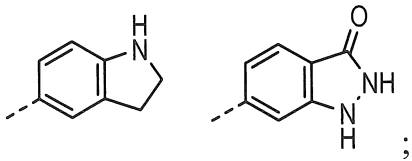
b)



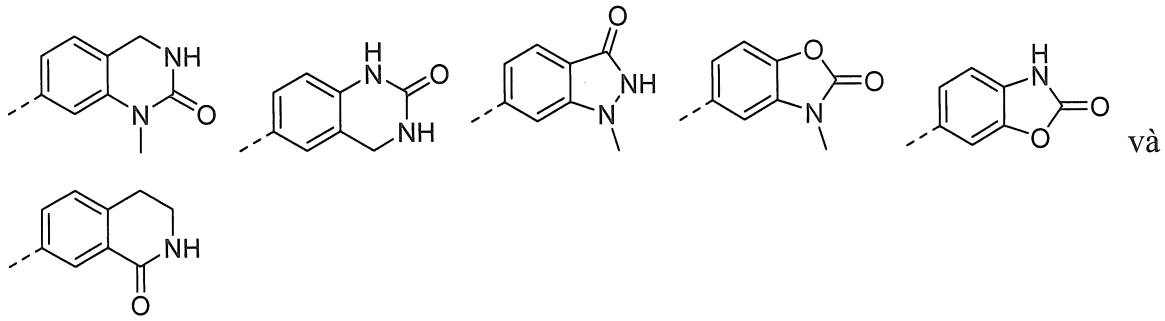
và ;

- hoặc Ar^1 là nhóm được chọn từ:

a)

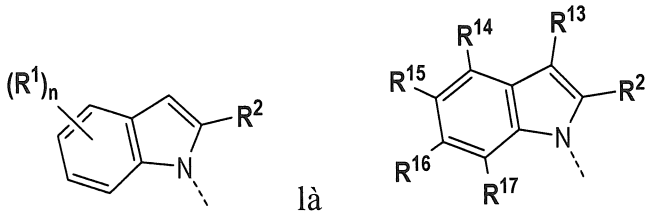
 ; hoặc

b)



hoặc muối dược dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6; trong đó nhóm



là

trong đó

R^2 là metyl, clo, hoặc xyano; và

R^{13} là hydro; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

  R^{14} là hydro, metyl, etyl, metoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hoặc xyano;

  R^{15} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo;

  R^{16} là hydro, metoxy, hoặc flo; và

  R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo, hoặc xyano;

  trong đó ít nhất một trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro;

- hoặc R^{14} và R^{15} cùng nhau tạo thành nhóm $-O-CH_2-O-$, R^{16} là hydro và R^{17} là hydro hoặc halogen;

hoặc

R^2 là (C_{1-3})alkyl, halogen, hoặc xyano; và

R^{13} là flo; và

- R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} độc lập là như sau:

  R^{14} là hydro, metyl, etyl, metoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, triflometoxy, hoặc xyano;

  R^{15} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo;

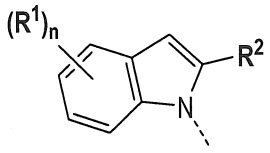
  R^{16} là hydro, metoxy, hoặc flo; và

  R^{17} là hydro, metyl, metoxy, clo, flo, hoặc xyano;

  trong đó ít nhất hai trong số R^{14}, R^{15}, R^{16}, và R^{17} là hydro.

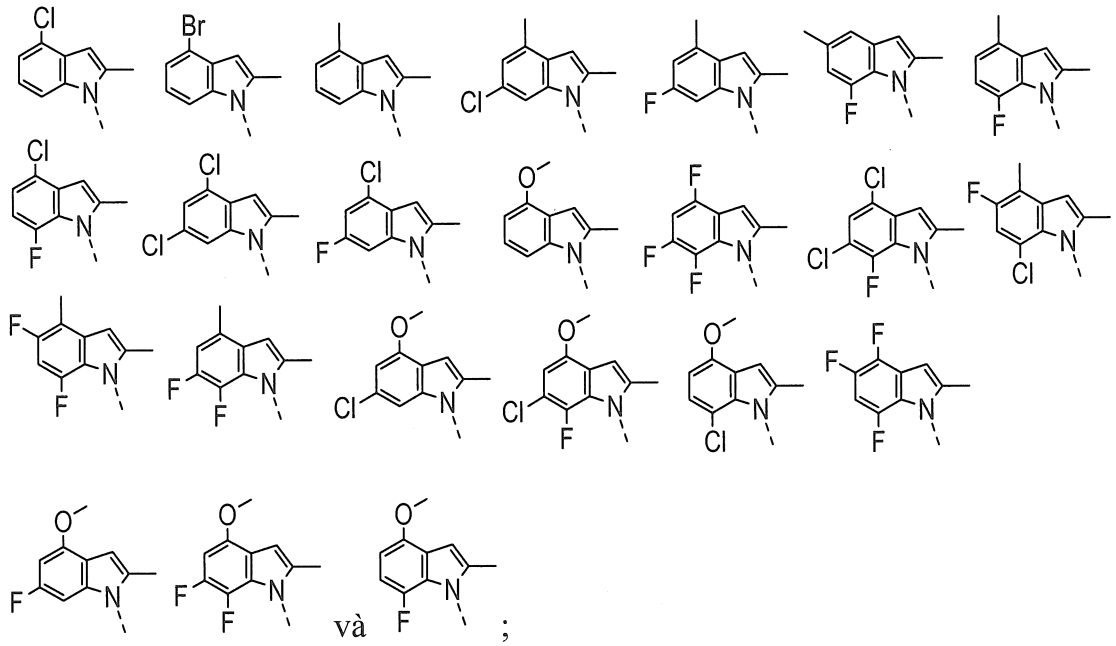
hoặc muối dược dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6; trong đó nhóm



là nhóm được chọn từ các nhóm A), B), C), D) và E) dưới đây:

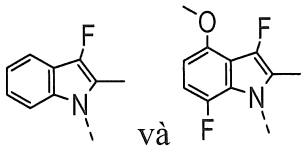
A)



và

;

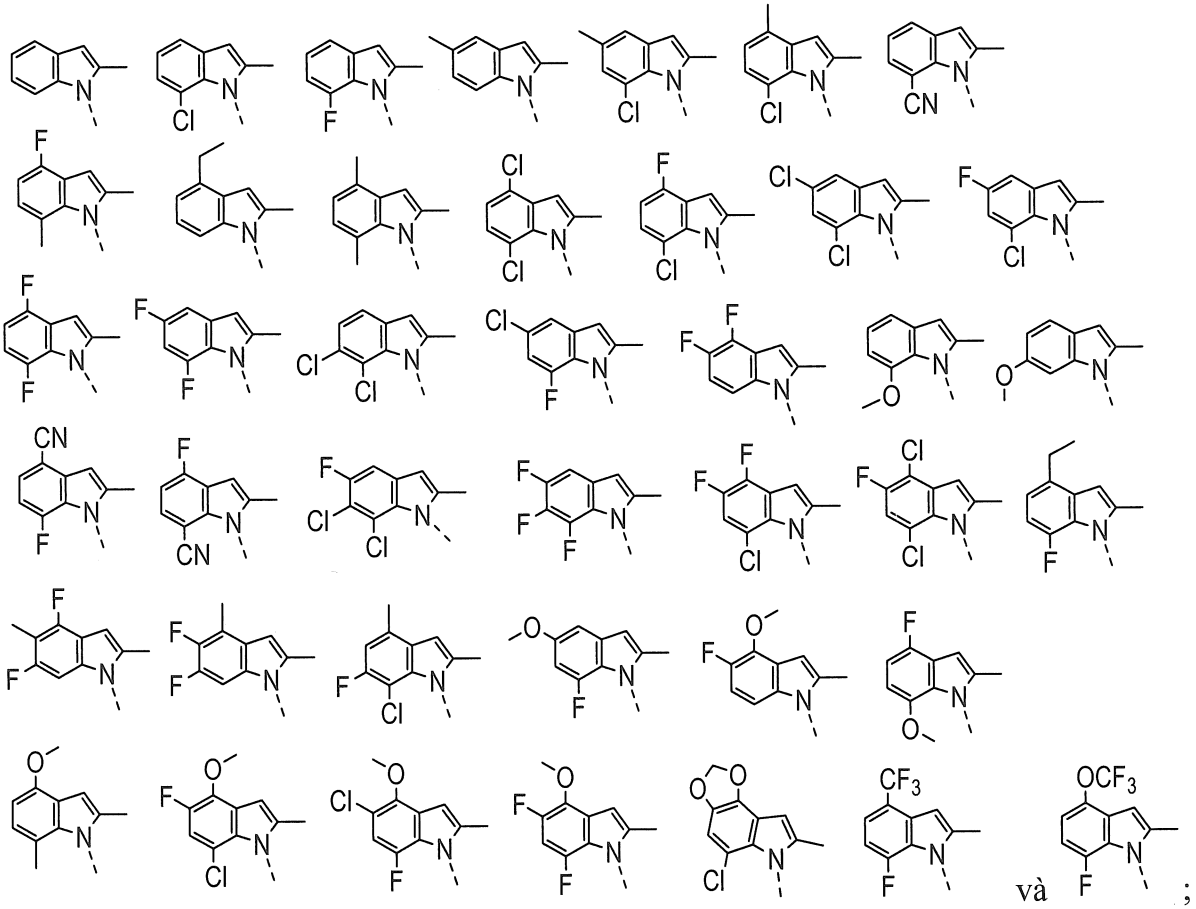
B)



và

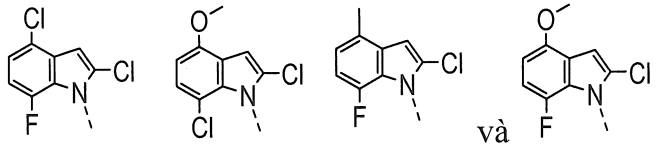
;

C)



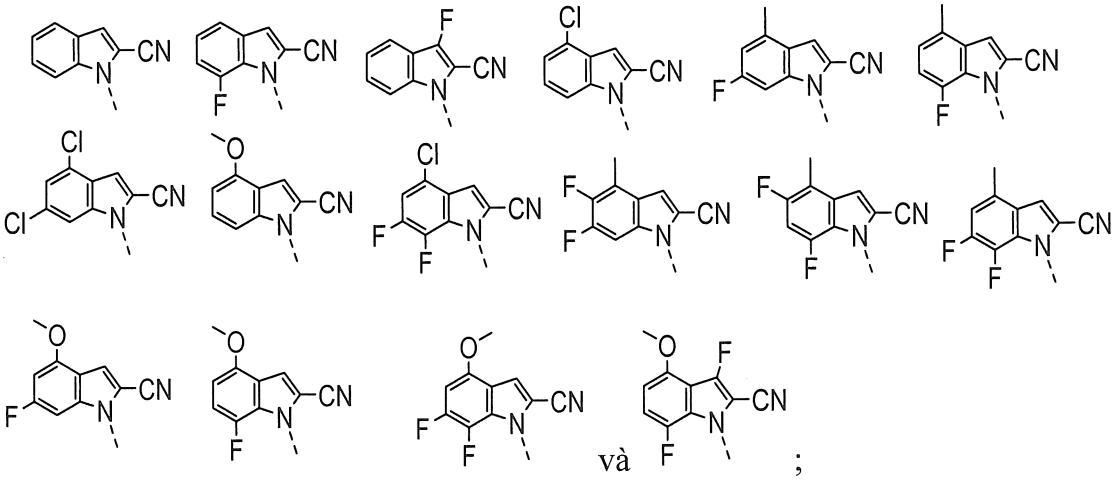
và ;

D)



và ;

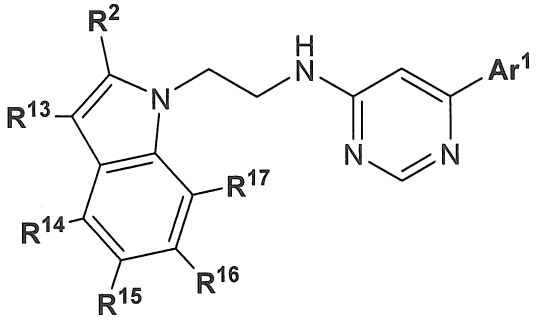
E)



và ;

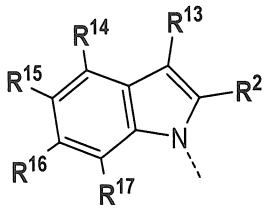
hoặc muối dược dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (III):



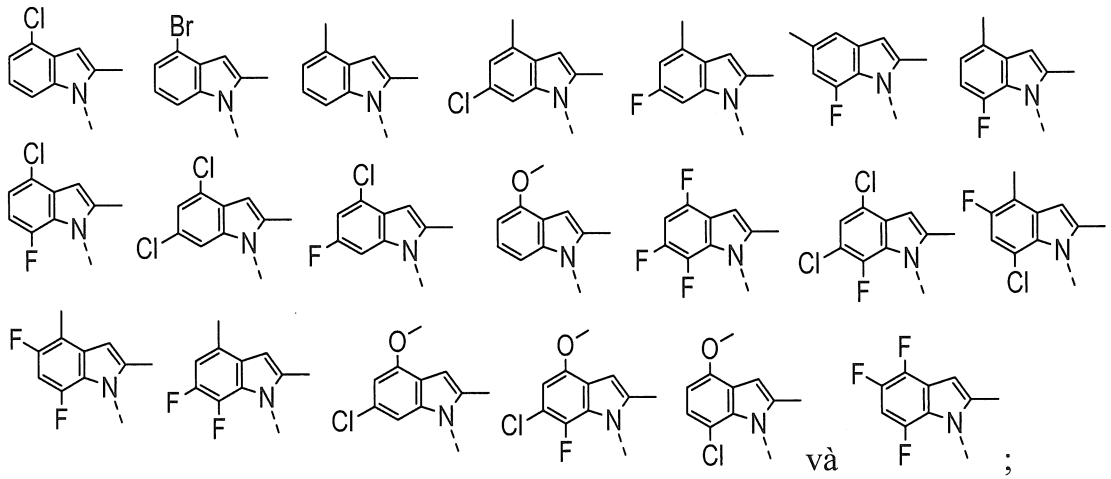
Công thức (III)

trong đó nhóm:



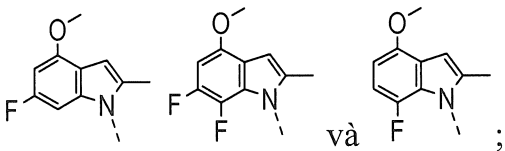
là nhóm được chọn từ các nhóm A), B), C), D) và E) dưới đây:

A)



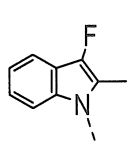
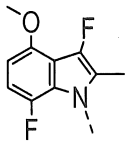
và ;

B)

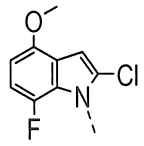


và ;

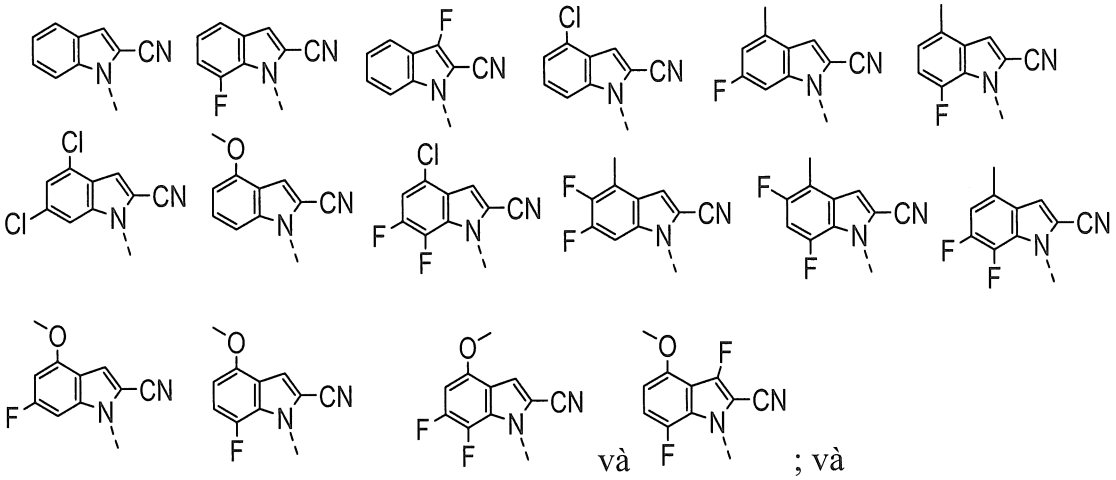
C)

 và  ;

D)

 ;

E)



Ar^1 là

- phenyl, hoặc heteroaryl 5 cạnh được chọn từ thiophenyl và thiazolyl; trong đó phenyl hoặc heteroaryl 5 cạnh này độc lập được thế một lần, hai lần, hoặc ba lần;

  trong đó một trong số các nhóm thế này được chọn từ:

  - $-X^1-CO-R^{O1}$, trong đó
    - X^1 là liên kết trực tiếp, $-CH_2-CH_2-$, $-O-CH_2-*$, $-NH-CH_2-*$, $-CH=CH-$, hoặc $-NH-CO-*$; trong đó các dấu hoa thị biểu thị liên kết mà được nối với nhóm $-CO-R^{O1}$; và
    - R^{O1} là
      - -OH;
      - $-O-(C_{1-4})$alkyl;

- $-NH-SO_2-R^{S3}$ trong đó R^{S3} là (C_{1-3})alkyl, xyclopropyl, hoặc $-NH_2$;
- $-O-CH_2-CO-R^{O4}$, trong đó R^{O4} là hydroxy hoặc (C_{1-4})alkoxy; hoặc
- $-O-CH_2-O-CO-R^{O5}$, trong đó R^{O5} là (C_{1-4})alkyl hoặc (C_{1-4})alkoxy;

- $-NR^{N1}R^{N2,}$ trong đó R^{N1} độc lập là hydro hoặc (C_{1-3})alkyl, và R^{N2} là –CO-H;
- 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-5-yl;
- 1H-tetrazol-5-yl;
- 3-hydroxy-isoxazol-5-yl;
- imidazolyl, mà không được thế, hoặc được thế một hoặc hai lần bằng metyl;
- pyrazolyl;
- isoxazolyl, oxazolyl, hoặc thiadiazolyl; trong đó isoxazolyl, oxazolyl, hoặc thiadiazolyl này được thế một lần bằng $-NR^{N9}R^{N10}$, trong đó R^{N9} là hydro, và R^{N10} là hydro hoặc metyl;

và một hoặc hai nhóm còn lại trong số các nhóm thế này (nếu có) là/độc lập được chọn từ:

- (C_{1-4})alkyl;
- (C_{1-4})alkoxy;
- 2,2,2-trifloetoxy;
- halogen;
- $-NR^{N1}R^{N2,}$ trong đó R^{N1} là hydro, và R^{N2} là (C_{1-3})alkyl;
- $-S-R^{S2}$ trong đó R^{S2} là (C_{1-4})alkyl;

- hoặc Ar^1 là heteroaryl hai vòng có 8 đến 10 cạnh được chọn từ benzimidazol không được thế; indazolyl không được thế, và indolyl mà không được thế hoặc được thế một lần bằng $-COOR^{O2}$ trong đó R^{O2} là hydro hoặc (C_{1-4})alkyl;
- hoặc Ar^1 là heteroxyclyl hai vòng ngưng tụ một phần thơm có 8 đến 10 cạnh được thế bằng oxo được chọn từ 2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazolyl, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazolyl, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinyl, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolinyl; trong đó heteroxyclyl được thế bằng oxo này không được thế hoặc được thế một lần trên nguyên tử nitơ trên vòng bằng (C_{1-3})alkyl;

hoặc muối dược dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 3-clo-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

[6-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 3-etyl-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etyl-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-clo-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

axit 5-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

{6-[4-(3-amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-clo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-2,5-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etyl-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4,6-diclo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-6-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

axit 5-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4,5,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

{6-[4-(3-amino-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 5-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 4-(4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 5-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

1-etyl-3-(4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-ure;

{6-[4-(2-amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[4-(2-amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

axit 2-(4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

axit 2-(4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

{6-[4-(2-amino-oxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

axit 3-butoxy-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-butoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propoxy-thiophen-2-carboxylic;

3-(4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

axit 2-clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

6-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on;

axit 4-{6-[2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

axit 5-{6-[2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-Bromo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-hydroxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

1-(2-{6-[3-etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

N-(5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-metansulfonamit;

axit (2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-axetic;

axit (2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

N-(5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-benzensulfonamit;

axit propan-2-sulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit;

axit xyclopropansulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic metylamit;

axit etansulfonic (5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carbonyl)-amit;

7-flo-1-(2-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-3-metoxy-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(5-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[3-etoxy-4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(2,5-Dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3-etyl-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-(2-{6-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-(2-{6-[5-(3-hydroxy-oxetan-3-yl)-4-metoxy-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-(2-{6-[4-(2-xyclopropyl-1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-phenoxy)-axetic;

7-flo-1-(2-{6-[4-(3H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

3-(2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

7-flo-1-(2-{6-[4-(3-oxo-2,3-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-phenoxy)-axetic;

3-(2-etoxy-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

axit 2-butoxy-6-clo-4-(6-((2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-1H-indol-1-yl)etyl-1,1,2,2-d4)amino)pyrimidin-4-yl)benzoic;

axit 5-{6-[2-(7-clo-5-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-(2,2,2-triflo-etoxy)-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-(2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-propionic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

7-flo-1-(2-{6-[4-(3-hydroxy-isoxazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit N-(4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-oxalamic;

7-flo-1-(2-{6-[4-(3-hydroxy-isoxazol-5-yl)-3-metoxy-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

1-(2-{6-[4-(2-xyclopropyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 5-{6-[2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

7-flo-1-{2-[6-(4-hydroxy-3-triflometoxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3-clo-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 5-{6-[2-(4,6-diclo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

axit 5-{6-[2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometoxy-phenol;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(3-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-3-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 5-{6-[2-(2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

3-(2-etoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

axit 5-{6-[2-(4,6-diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

1-{2-[6-(3-etoxy-4-hydroxy-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit amit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-flo-benzoic;

axit 2-butoxy-6-clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

axit (4-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

axit (4-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-diflometoxy-benzoic;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-7-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

axit 3-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etylsulfanyl-benzoic;

7-flo-4-metoxy-1-(2-{6-[4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-1H-indol-2-carbonitril;

axit 3-(3-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etoxy-phenoxy)-propionic;

axit 3-(4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-propionic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-3-flo-benzoic;

4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzensulfonamit;

1-(2-{6-[3-etoxy-4-(3H-[1,2,3]triazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 3-(5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-yl)-propionic;

7-flo-1-(2-{6-[4-(2-hydroxy-3,4-dioxo-xyclobut-1-enyl)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenyl)-oxo-axetic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isopropylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propyl-benzoic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-5,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylsulfanyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6,7-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

axit 2-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-5-carboxylic;

7-flo-1-{2-[6-(1H-indol-2-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

este metyl 2-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indol-5-carboxylat;

7-flo-1-(2-{6-[4-(2-hydroxy-etoxy)-phenyl]-pyrimidin-4-ylamino}-etyl)-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-{2-[6-(1H-indol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-{2-[6-(1H-indol-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

N-(4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-formamit;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-{2-[6-(1H-indazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

1-(4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-3-etyl-ure;

1-{2-[6-(1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3H-benzotriazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(3-etoxy-4-formyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-{2-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

este metyl 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-benzoat;

7-flo-1-{2-[6-(4-hydroxy-3-triflometyl-phenyl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 3-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-etoxy-benzoic;

este etyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-carboxylat;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

axit 4-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

axit 3-(5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-isopropoxy-thiophen-2-yl)-propionic;

axit 3-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-propionic;

axit (E)-3-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-acrylic;

axit 4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metylamino-benzoic;

axit 3-clo-5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-clo-5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

N-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carbonyl)-metansulfonamit;

axit etylamit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit dimetylamit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (2-hydroxy-etyl)-amit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit isopropylamit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (2-metoxy-etyl)-amit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

5-(6-((2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-1H-indol-1-yl)etyl)amino)pyrimidin-4-yl)-3-etoxy-N-sulfamoylthiophen-2-carboxamit;

axit hydroxyamit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-metanol;

axit 2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-isopropoxy-thiazol-5-carboxylic;

axit 2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-metoxy-thiazol-5-carboxylic;

axit 4-etoxy-2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiazol-5-carboxylic;

axit 2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-propoxy-thiazol-5-carboxylic;

axit 2-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-4-isobutyl-thiazol-5-carboxylic;

este carboxymetyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este dimetylcarbamoylmetyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este butyryloxymetyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este etoxycarbonyloxymetyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este 5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmetyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este 2-dimetylamino-etyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este phenyl 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylat;

este etyl (4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-propynoat;

{6-[4-etoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-thiophen-2-carboxamidin;

3-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

axit 5-{6-[2-(3,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[5-(2H-tetrazol-5-yl)-4-triflometyl-thiophen-2-yl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-hydroxy-3-triflometyl-thiophen-2-carboxamidin;

3-(5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-yl)-[1,2,4]oxadiazol-5(4H)-on;

4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-N-hydroxy-benzamit;

5-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-isoxazol-3-ol;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-pyridin-2-yl-thiophen-2-carboxylic;

[6-(4-etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(4-etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[6-(4-etylamino-thiophen-2-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

N-etyl-N-(5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-3-yl)-formamit;

N-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-formamit;

N-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-propionamit;

N-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-3-hydroxy-propionamit;

(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-ure; và

axit 5-{6-[2-(2-xyano-3,7-diflo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

hoặc muối dược dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

axit 3-clo-5-{6-[2-(4-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-clo-5-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

(2-clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

axit 5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-metyl-thiophen-2-carboxylic;

[6-(2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[4-(1H-Imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(2-metyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

axit 3-etyl-5-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-flo-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-flo-5-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

(4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-metoxy-phenyl)-metanol;

(2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-metanol;

[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 5-{6-[2-(4,5-diflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(5-clo-7-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-etylamino-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 2-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 2-etylamino-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(4-metoxy-2,7-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(5,6,7-triflo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

3-(4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propyl-benzoic;

1-etyl-3-(2-metoxy-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-ure;

axit 2-clo-6-etylamino-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-(6-quinolin-6-yl-pyrimidin-4-yl)-amin;

axit 2-etylamino-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 4-{6-[2-(7-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etylamino-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 2-flo-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

{6-[4-(2-amino-5-metyl-thiazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-propyl-2,3-dihydro-isoindol-1-on;

axit 2-xyclobutoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-6-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

axit 2-etylamino-6-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-propoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 2-flo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 2-flo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propyl-benzoic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

axit 2-(4-{6-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 2-(4-{6-[2-(4-Metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-4-carboxylic;

4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-triflometyl-benzensulfonamit;

{6-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

[2-(6,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 4-(4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-thiazol-2-carboxylic;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-{6-[4-(5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

axit 2-xyclopentyloxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

axit 4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-2-metyl-pyrimidin-4-yl}-2-isobutyl-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(5,7-diflo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-propoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-flo-6-propoxy-benzoic;

axit 4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-(2,2,2-triflo-etylamino)-benzoic;

[2-(5-clo-7-metyl-[1,3]dioxolo[4,5-e]indol-6-yl)-etyl]-{6-[3-etylamino-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-amin;

{6-[3-etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

{6-[3-etoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)-phenyl]-pyrimidin-4-yl}-[2-(4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin;

3-(4-{6-[2-(6-clo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on;

axit 2-clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-isobutoxy-benzoic;

[2-(6-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-flo-2,4-dimetyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

axit 2-clo-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(6,7-diflo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

axit 2-clo-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-benzoic;

[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-[6-(4-pyrazin-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-amin;

6-{6-[2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-1,2-dihydro-indazol-3-on;

axit 3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-1-metyl-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-hydroxy-thiophen-2-carboxylic;

1-(3-etoxy-5-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-thiophen-2-yl)-etanol;

este metyl (2-etoxy-4-{6-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetat;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-triflometyl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

axit 3-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-5-metoxy-benzoic;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-N-(2-metoxy-etyl)-benzamit;

7-flo-1-[2-(6-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl-pyrimidin-4-ylamino)-etyl]-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-1-{2-[6-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(2-xyclopropyl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

1-{2-[6-(2-Azetidin-1-yl-pyridin-4-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-7-flo-4-metoxy-1H-indol-2-carbonitril;

axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(2-metyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

7-flo-4-metoxy-1-{2-[6-(3-metoxy-1H-indazol-6-yl)-pyrimidin-4-ylamino]-etyl}-1H-indol-2-carbonitril;

axit (4-{6-[2-(4-clo-2-xyano-6,7-diflo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenoxy)-axetic;

axit 5-{6-[2-(4-clo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

axit (4-{6-[2-(2-xyano-5,6-diflo-4-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-phenylamino)-axetic;

axit 5-{6-[2-(7-clo-5-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit 2-butoxy-4-{6-[2-(6-clo-7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-benzoic;

axit 5-{6-[2-(4,7-diclo-5-flo-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-etoxy-thiophen-2-carboxylic;

axit (2-etoxy-4-{6-[2-(6-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenylamino)-axetic;

axit 5-{6-[2-(2-xyano-7-flo-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4,6-diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-triflometyl-thiophen-2-carboxylic;

axit 5-{6-[2-(4,6-diclo-2-xyano-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-3-flo-thiophen-2-carboxylic;

[6-(3-etoxy-4-oxazol-2-yl-phenyl)-pyrimidin-4-yl]-[2-(7-flo-4-metoxy-2-metyl-indol-1-yl)-etyl]-amin; và

axit (2-clo-4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-phenoxy)-axetic;

hoặc muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 4-{6-[2-(2-clo-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic, hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit 4-{6-[2-(2-xyano-7-flo-4-metoxy-indol-1-yl)-etylamino]-pyrimidin-4-yl}-2-etoxy-benzoic, hoặc muối dược dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 hoặc muối dược dụng của nó làm hoạt chất, và ít nhất một tá dược không có hoạt tính chữa bệnh.